

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Aus der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Immunologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer  
des Fachbereichs Medizin der Philipps- Universität Marburg  
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg  
Standort Marburg

**Prognostische Bedeutung pleuraler  
Defekte in der Lunge bei Patienten  
mit tiefer Beinvenenthrombose:  
Eine prospektive  
sonographische Studie bei 211 Patienten**

---

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin der  
Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt

von

**Jörg Hermann Egbring**

aus Marburg

Marburg, 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin  
der Philipps-Universität Marburg  
am 8.12.2005

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch  
Referent: Prof. Dr. C. Görg  
Korreferent: Prof. Dr. H.- J. Wagner

Diese Arbeit ist meiner Frau Susanne und meiner Tochter Johanna gewidmet

# I. Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Grundsätzliches zur Lungen-/Signalembolie</b>	<b>8</b>
2.1	Epidemiologie und Bedeutung	8
2.2	Symptomatik und Klinik der Lungenembolie	8
2.3	Die Signalembolie	9
2.4	Prognose der Lungenembolien	11
2.5	Therapie der Lungenembolie	13
<b>3</b>	<b>Ultraschalldiagnostik der Lungenembolie</b>	<b>15</b>
3.1	Pathologische Grundlagen zum Lungeninfarkt	15
3.2	Sonographische Grundlagen und pathophysiologische Voraussetzungen zur Bildgebung am Thorax	16
3.3	Normalbefund in der Thoraxsonographie	17
3.4	Pathologischer Befund in der Thoraxsonographie	18
3.4.1	Sonographischer Befund	20
3.5	Entwicklung der Thoraxsonographie	24
3.6	Differentialdiagnosen (s. auch 8.4 im Bildanhang)	27
3.6.1	Lokale und bandförmige irreguläre Eintrittsechos	27
3.6.2	Keilförmige/großflächige Konsolidierung	28
<b>4</b>	<b>Patienten und Methodik</b>	<b>31</b>
4.1	Studieneingangskriterien	31
4.2	Datenerhebung	32
4.3	Beurteilung der Ultraschallbilder	33
4.4	Statistik	33
4.5	Sonographische Untersuchung der Lunge	33
4.6	Lungenszintigraphie	34
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
5.1	Allgemeine Angaben	35
5.1.1	Aufteilung der Kategorien	35
5.1.2	Perfusionsszintigraphie	36
5.1.3	Thoraxsonographie-Befund	36
5.2	Nachbeobachtungszeit	37
5.2.1	erneutes thrombotisches Ereignis	37
5.2.2	erneutes embolisches Ereignis	37
5.2.3	Todesursachen der Patienten	38
5.2.4	Mittlere Überlebenszeiten in Tabellen und als Überlebenskurven	39
5.3	Antikoagulation	48
5.3.1	Nicht adäquat nachbehandelte Patienten	48
5.3.2	Vergleich der ÜZ zwischen Patienten mit und ohne Antikoagulation im gesamten Studienkollektiv und in den Kategorien in der Nachbeobachtungszeit	49

	<b>Einleitung</b>
<b>5.4 Risikofaktoren</b>	<b>54</b>
5.4.1 Häufigkeiten von Risikofaktoren	54
5.4.2 Gerinnungserkrankungen	54
5.4.3 Vergleich der ÜZ zwischen Patienten in der Kategorie A (klinisch asymptomatisch für LE) mit bestimmten RF und positiven/negativen Sonographiebefund	57
<b>6 Diskussion</b>	<b>61</b>
6.1 Vergleich der bildgebenden Diagnostik zur Diagnose einer Lungenembolie	62
6.2 Möglichkeiten der Sonographie Lungenembolien zu detektieren	65
6.3 Die Bedeutung und Prognose von sonographisch erfaßbaren Pleuraläsionen	67
6.4 Rezidivembolie	71
6.5 Todesursachen	71
6.6 Risikofaktoren	71
6.7 Antikoagulantien	72
<b>7 Zusammenfassung</b>	<b>74</b>
<b>8 Bildanhang</b>	<b>76</b>
8.1 lokale irreguläre Eintrittsechos bei LE	76
8.2 bandförmiges zerrissenes Eintrittsecho bei LE	76
8.3 keilförmige/großflächige Konsolidierung	77
8.4 Differentialdiagnosen lokale/bandförmige Konsolidierung	78
8.5 Differentialdiagnosen keilförmige/großflächige Konsolidierung	79
<b>9 Literaturverzeichnis</b>	<b>80</b>
<b>10 Verzeichnis der Akademischen Lehrer</b>	<b>96</b>
<b>11 Danksagung</b>	<b>97</b>

## **1 Einleitung**

Die Lungenembolie (LE) ist die häufigste unerwartete und dritthäufigste Todesursache in der Klinik (Roberts, H.C. et al 1997). 30-70% von Patienten mit einer diagnostizierten LE haben eine tiefe Beinvenenthrombose (TBVT) (Enden, T. et al 2003). Trotzdem werden auch heute noch nur 20-30% aller Lungenembolien intra vitam festgestellt (Reißig A. und Heyne J.-P. 2000; Tebbe, U. und Neuhaus, K.-L. 1987; Moser, K.M. 1996; Mathis G. et al 1999). D.h. zwei Drittel aller LE werden vom Kliniker nicht diagnostiziert.

Die Diagnostik der Lungenembolie stellt ein „dilemma per excellence“ dar. Die Notwendigkeit einer höheren diagnostischen Treffsicherheit einer LE wird dadurch verdeutlicht, daß durch eine thrombolytische oder Antikoagulantientherapie die Letalität von 30 auf 8-10% reduziert werden kann (Hermann, R.E. et al 1961; Carson, J.L. et al 1992; Olin, J.W. 2002; Garg, K. u. Macey, L. 2003).

Durch zahlreiche Studien, die sich mit Methodenvergleiche zur Optimierung des Diagnostik- Algorithmus auseinandersetzen (Marieke, J.H.A. et al 2003; Schoepf U.J. u. Castello P. 2004), hat die Diagnostik der Pulmonalarterienembolie in den letzten 10 Jahren einen tiefgreifenden Wandel erfahren. Die Bestimmung der D-Dimere sowie die Spiral-Computertomographie in angiographischer Technik (CTA) stellen heute den diagnostischen Standard zum Ausschluß oder Nachweis einer Lungenembolie in der klinischen Praxis dar (Fedullo P.F. und Tapon V.F. 2003). Die Perfusions- und Ventilationsszintigraphie der Lunge und die Pulmonalarterienangiographie, ehemaliger Goldstandard, besitzen nur noch eine untergeordnete Rolle in der klinischen Routine. Der besondere Wert der CTA und der Pulmonalarterienangiographie ist der Nachweis großer zentraler Lungenembolien. Die Lungenszintigraphie hat ihren Wert im Nachweis von peripheren Embolien im Segmentbereich (Mathis, G. 1990; Kroschel, U. et al 1991; Lechleitner, P. et al 1998).

Die Thoraxsonographie wird bisher in keiner der diagnostischen Leitlinien erwähnt. Klinisch stellt die Lungenembolie ein dynamisches Ereignis dar (Morpugo, M. 1995; Kroegel, C. 2003). Man spricht von einem „morbus embolicus“. Dem zugrunde liegen pathologische Arbeiten (Stein, P.D. 2000; Egermayer, P. 2000), die darauf hinweisen, daß fulminanten Lungenembolien in der Regel kleine, prämonitorische sogenannte „Signalembolien“ vorausgehen (Mathis, G. u. Dirschmid 1993). Diese werden klinisch nicht gesehen, d.h. klinisch nicht diagnostiziert.

Es ist bekannt, daß bei Patienten mit TBVT ohne klinischen Hinweis auf eine LE, szintigraphisch bei bis zu 51% der Patienten perfusionsszintigraphische Defekte nachzuwei-

sen sind, die mit kleinen LE vereinbar sein können (Huismann, M.V. et al 1989, Meignan, M. et al 2000; Pesavento, R. et al 1997; Kriemer Nielsen, H. et al 1994).

Kroschel et al fanden in einer sonographischen Studie bei Patienten mit TBVT, die asymptomatisch für eine LE waren, bei 57% pleurale Defekte in der Thoraxsonographie, die hinweisend auf periphere Embolien waren (Kroschel et al 1991).

Voraussetzung für den sonographischen Nachweis einer Lungenembolie ist eine alveoläre Belüftungsstörung durch eine hämorrhagische Alveolarinsudation als Folge der Perfusionsstörung im Sub(-sub)segmentbereich. Die Hämorrhagie in den Alveolarraum ist durch ihre Luftverdrängung sonographisch darstellbar (Mathis, G. 1999; Görg, C. 2001; Kroegel, C. 2003).

Bereits vor 30 Jahren wurden die ersten sonographischen Untersuchungen der Lunge durchgeführt (Joyner, C. et al 1966; Miller, L.D. et al 1966; Buddee, F.W. et al 1969). Im klinischen Routinealltag hat sich aber lediglich die Thoraxsonographie zum Nachweis eines Pleuraergusses durchgesetzt (Kroegel, C. et al 1999).

Der Wert der Thoraxsonographie liegt in der hohen Ortsauflösung im pleuralen Bereich (Reuß, J. 1996; Mathis, G. 2001). So können kleinste pleurale Defekte bis in den Sub(-sub)segmentbereich detektiert werden.

Die klinische Bedeutung des sonographischen Nachweises dieser kleinen, ja kleinsten pleuralen Defekte bei Patienten mit bekannter tiefer Beinvenenthrombose, ist allerdings nicht geklärt (Lechleitner, P. 2002; Schoepf, U.J. et al 2001).

Ziel der Arbeit ist es,

1. die klinische Bedeutung von sonographisch detektierten pleuralen Defekten bei symptomatischen und insbesondere bei asymptomatischen Patienten für eine LE mit tiefer Beinvenenthrombose (TBVT) und ihren Einfluß auf ein Rezidivereignis (LE und/oder Thrombose) und die Überlebenszeit zu untersuchen.
2. ferner soll der Einfluß einer adäquaten Nachbehandlung sowie einiger Risikofaktoren auf Rezidivereignisse und Überleben untersucht werden.

## 2 Grundsätzliches zur Lungen-/Signalembolie

### 2.1 Epidemiologie und Bedeutung

Die Lungenarterienembolie stellt ein hämodynamisches Ereignis dar, das zu 95% eine tiefe Beinvenenthrombose als Hauptursache hat. Andere nichtthrombotische Ursachen sind selten (Grosser, K.D. et al 1984).

Häufigkeitsangaben über thromboembolische Ereignisse sind von der Art der eingesetzten diagnostischen Verfahren und von der Selektion des untersuchten Kollektivs abhängig und somit sehr unterschiedlich.

Verschiedene Studien in den USA berichten von einer Inzidenz einer thromboembolischen Erkrankung von 1/1000 pro Jahr und einer 3-Monatsmortalitätsrate von 17,5% (Goldhaber, S.Z. et al 1999).

Es wird geschätzt, daß 50000 Menschen jedes Jahr an einer LE oder deren Folgen versterben (Garg, K. u. Macey, L. 2003).

Diese Zahlen erscheinen unterrepräsentiert, da man eine frische oder abgelaufene Lungenembolie im Obduktionsgut bei mehr als 20% findet (Böcker, W. et al 2000; Moser, K.M. 1996). Dabei lösen sich viele Embolien auf oder werden bei der Sektion nicht gefunden (Moser, K.M. 1996). Bei nur jeder 5. Autopsie wird die Verdachtsdiagnose vor dem Tode diagnostiziert (Böcker, W. et al 2000).

### 2.2 Symptomatik und Klinik der Lungenembolie

Ein spezifisches Symptom einer Lungenembolie gibt es nicht (Tebbe, U. 1987). Vom Ausmaß der Embolie und den jeweiligen kardiopulmonalen Vorerkrankungen hängt die Schwere der Symptomatik ab, die von völliger Beschwerdefreiheit bis zur Schocksymptomatik reicht. Die LE wird nach Grosser und Decrinis nach der Schwere der Symptomatik in 4 Stadien eingeteilt (**Tabelle 1**):

	<b>I (klein)</b>	<b>II (submassiv)</b>	<b>III (massiv)</b>	<b>IV (fulminant)</b>
Klinik	Kurzfristig	anhaltend	Dyspnoe, Tachykardie Tachypnoe	Schock
arterieller Blutdruck	normal	normal (↓)	vermindert	stark vermindert
pulmonaler Blutdruck	normal	normal (↑)	25-30 mmHg	> 30
P O <sub>2</sub>	normal	80	< 70	< 60

**Tabelle 1:** Klinische Stadieneinteilung der LE (nach Grosser 1980 und Decrinis 1993)



### 2.3 Die Signalembolie

In der Literatur findet man keine festgelegte Definition oder pathologisches Korrelat für die Signalembolie oder „silent pulmonary embolism“, wobei diese Begriffe oft als *Synonym* verwendet werden. Es wird diskutiert, daß die Signalembolie ein embolisches Ereignis in einer peripher gelegenen Lungenarterie im Segment- oder Sub(-sub)segmentbereich bis in die kleinsten Kapillaren, die am Gasaustausch in den Alveolen beteiligt sind, darstellt (Ryu J.H. et al 1998; Meignan M. et al 2000; Mathis G. 2001). Die „silent pulmonary embolism“ ist klinisch symptomlos und kann während einer massiven LE auftreten oder Vorbote einer fulminanten Lungenembolie sein und somit als eine *Signalembolie* in Erscheinung treten. Sie ist oft rezidivierend (Mathis, G. u. Dirschmid 1993).

In der Literatur wird in zahlreichen Studien über postmortale, bei der Sektion entdeckte LE, bei bis zu 30% aller Autopsien berichtet. Diese Zahl stieg sogar auf 69% an, wenn bis in kleinste Gefäßstrukturen präpariert wurde (Stein, P.D. 2000, Egermayer, P. 2000).

In 14 Studien (**Tabelle 2**) über „postmortem Befunde LE“, betrug die mittlere Anzahl der LE, die der klinischen Diagnostik entgangen waren, 63%.

	Patienten	Autopsie- gesicherte LE	klinisch nicht diagnostizierte LE
Freimann et al 1965	61	39	36 (92%)
Modan et al 1972	2107	373	235 (67%)
Rossmann et al 1974	250	16	8 (50%)
Coon 1976	4600	567	514 (91%)
Goldhaber et al 1982	1455	54	38 (70%)
Goldmann et al 1983	300	24	15 (63%)
Rubinstein et al 1988	1276	44	30 (68%)
Landefeld et al 1988	233	15	11 (73%)
Karwinski u. Svendsen 1989	21529	67	59 (88%)
Rao u. Rangwala 1990	231	18	11 (61%)
Hauch et al 1990	131	16	10 (63%)
Mc Kelvie 1994	132	16	13 (81%)
Morgenthaler u. Ryu 1995	2427	92	63 (68%)
Stein u. Henry 1995	404	20	14 (70%)

**Tabelle 2:** Autopsiestudien der LE. Verdeutlichung der hohen Anzahl (%) an nicht diagnostizierter LE, die in der Autopsie gefunden wurden (Ryu, J.H. et al 1998)

Mehrere Autoren haben sich mit der Bedeutung der klinisch *asymptomatischen* LE („silent pulmonary embolism“) auseinandergesetzt und Lösungen auf die Fragen der Diagnostik, Inzidenz und Therapie gesucht. Diese kleinen embolischen Ereignisse können einer massiven Lungenembolie voraus gehen und kommen dann als *Signal-embolien* zur Darstellung.

Alle Studien hatten einen ähnlichen Aufbau, in dem bei den Studienpatienten durch eine Phlebographie eine TBVT gesichert und anschließend bei klinisch asymptomatischen Patienten für eine LE direkt eine Lungenperfusionsszintigraphie durchgeführt und nach den PIOPED-Kriterien beurteilt wurde. Bei allen folgenden zitierten Studien und Untersuchungen bestand das Problem des praktisch fehlenden Goldstandards in Form einer katheterbasierten Pulmonalarterienangiographie. Eine klinisch asymptomatische Lungenembolie wurde angenommen, wenn ein positiver Befund in der Perfusionsszintigraphie vorlag. Gerade die Ergebnisse der multizentrischen PIOPED-Studie konnten aber aufzeigen, daß perfusionsszintigraphische Defekte keineswegs zu 100% mit angiographischen Defekten korrelieren. Somit müssen die Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden.

Bei *Huisman, M.V. et al 1989* und 89 untersuchten Patienten mit TBVT, ergab die Lungenszintigraphie eine Prävalenz von 45 (51%) Patienten mit szintigraphischen Defekten und einer „high probability“ für LE.

In einer ähnlichen Studie erhielten 51 Patienten mit einer TBVT oder LE im Zeitraum von August 1987 bis November 1988 eine Lungenperfusionsszintigraphie und eine Röntgenthoraxuntersuchung. 40% aller Patienten ohne klinische Symptomen für eine LE waren positiv in der Szintigraphie (*Moser, K.M. et al. 1994*).

In einer Studie von *Kriemer Nielsen, H. et al. 1994* wurden 87 Patienten mit gesicherter TBVT und einer Inzidenz von 49% für eine stille Embolie in der Szintigraphie mit der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie nach 10 und 60 Tagen nachuntersucht. Eine Gruppe wurde anschließend 3 Monate antikoaguliert, die andere Gruppe nicht.

Ein wichtiges Ergebnis zeigte, daß eine Antikoagulantien-Behandlung keinen Einfluß auf die Embolierezidivrate hatte.

*Pesavento, R. et al 1997* kam zum Ergebnis, daß 43 (46,2%) von 93 untersuchten Patienten eine asymptomatische LE nach PIOPED-Kriterien aufwiesen.

In der Studie von *Meignan, M. et al. 2000* hatten 622 Patienten eine TBVT und keine klinische Symptomatik für eine LE. Die Perfusionsszintigraphie ermittelte eine geschätzte Inzidenz von 39,5% bis 49,5% für „stille LE“ mit dem Befund einer „high-probability lung scan“ nach den PIOPED-Kriterien. 1,3% Patienten entwickelten innerhalb von 3 Monaten trotz Therapie Rezidivembolien.

Folgende Tabelle (**Tabelle 3**) faßt die Studien mit ihren Ergebnissen zusammen:

Autor	Jahr	Patienten (n)	„stille Embolien“
Huisman et al	1989	89	51%
Kriemer et al	1994	87	49%
Moser et al	1994	51	40%
Pesavento et al	1997	93	46%
Maignan et al	2000	622	39,5-49,5%

**Tabelle 3:** Studien über die Diagnostik von klinisch asymptomatischen LE (Signalembolien) bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose (TBVT) mit der Perfusionsszintigraphie

### 2.4 Prognose der Lungenembolien

Die Prognose einer Lungenembolie hängt primär ab vom

- Schweregrad der Lungenembolie (Grad I-IV)
- Endogene körpereigene Fibrinolyse (Lunge, Gefäße)
- Sofortige Einleitung einer sensitiven Diagnostik
- Rascher Beginn einer adäquaten Therapie

Das Vorhandensein anderer Nebenerkrankungen beeinflusst den Schweregrad des thromboembolischen Ereignisses und im weiteren Zeitverlauf die Prognose entscheidend. Unter den Nebenerkrankungen haben Tumorerkrankungen sowie cardio-pulmonale Erkrankungen einen wesentlichen Einfluß.

In der Literatur finden sich einige Arbeiten über die Prognose und Mortalität der LE.

Folgend sind wichtige Studien und Ihre Ergebnisse zusammengestellt (**Tabelle 4**):

Autor	Jahr	Patienten n	Pat. mit LE n	Beobachtungs-Zeitraum	Mortalität n (%)	Tod durch LE n (%)
Alpert et al	1976	144	144	10 J.	20 (13,9%)	12 (60%)
Di Ricco et al	1988	707	707	30 d.	81 (11,4%)	46 (56,8%)
Anderson et al	1992	358	358	3,5 J.	108 (30%)	27 (25%)
Carson et al	1992	1493	399	1 J.	95 (23,8%)	10 (10,5%)
Ribeiro et al	1998	73	73	5 J.	12 (16,4%)	0
Goldhaber et al	1999	2454	2110	3 M.	397 (16,2%)	179 (45,1%)

Lewczuk et al	1999	53	53	18 M.	16 (38%)	11(68,8%)
Konst. et al	2000	1001	1001	1 J.	220 (22%)	201 (91%)
Horlander et al	2003	572773	572773	19 J.	572773	194389 (33%)
Poulsen et al	2003	588	194	1 J.	39 (18%)	11(28%)

**Tabelle 4:** Studien zur Prognose einer LE. Die LE als Todesursache (%) bezieht sich jeweils auf alle Verstorbenen in der Studie

*Di Ricco, et al (1988)* fand heraus, daß von 1969-1982 in Pisa von 707 Patienten mit LE 81 (11,4%) innerhalb von 30 Tagen verstarben. Bei 46 (56,8 %) war die LE die Todesursache. 25% dieser Patienten erhielten keine antikoagulative Behandlung. Der Vergleich der Mortalitäten zwischen unbehandelten und behandelten Patienten betrug 25,2 %, wobei 11 Patienten eine fatale Rezidivembolie erlitten, zu 9,2 %. Insgesamt hatten 16 Patienten eine Rezidivembolie.

*Böttiger et al (1993)* bezieht sich auf die klinischen Stadien (II-IV) und ihre Mortalitäten. Im Stadium IV führt die fulminante LE bei 70-85% der Patienten innerhalb von 30 Minuten zum Tode. Bei sofortiger adäquater Therapie kann die Letalität auf 40% sinken. Im Stadium III beträgt die Letalität 18%. Im Stadium II steigen die Überlebenschancen, die Letalität beträgt 12-14%.

*Carson, L.J. et al 1992* untersuchten die Mortalitätsrate bei 1493 Patienten mit LE und den Einfluß von Begleiterkrankungen auf die Mortalität. Bei 399 Patienten mit LE betrug die 1-Jahr Mortalität 23,8% (95). An einer LE verstarben 10 (10,5%) Patienten.

*Konstantinides, S. et al 2000* untersuchten über „The Multicenter Management Strategy and prognosis in Pulmonary embolism registry“ bei 1001 Patienten mit großer LE die Mortalitätsraten. Einschlusskriterien waren akutes Rechtsherzversagen, pulmonale Hypertension und klinischer Schock. Die Mortalität betrug insgesamt 220 (22%) im Krankenhaus, wobei 201 (91%) auf eine tödliche LE zurückzuführen waren.

In der Studie von *Lewczuk et al 2001* betrug die Mortalität bei 53 Patienten mit LE nach 18,7 Monaten 38% (16). Todesursache war bei 11 Patienten ein akutes cor pulmonale. Die Mortalität war bei Patienten mit einer bestehenden COPD mit 62,5% zu 37,5% ohne COPD höher.

588 Patienten mit vermuteter LE wurden von *Hvitfeldt-Poulsen et al (2001)* retrospektiv studiert. Bei 194 (33%) Patienten wurde die endgültige Diagnose einer LE gestellt. 96% wurden antikoagulativ nachbehandelt. Rezidivembolien traten bei 14 (7%) auf. Die 1-Jahres-Mortalität betrug 18% (39). LE war bei 11 (28%) die Todesursache.

In der Arbeitsgruppe von *Janata et al (2002)* wurden retrospektiv 283 Patienten mit diagnostizierter Lungenembolie in Hinsicht auf die Mortalität 3 Tage nach Diagnose-

stellung ausgewertet. Insgesamt starben 42 (14,8%) Patienten. Ein Ergebnis dieser Studie war, daß erwartungsgemäß intensivpflichtige Patienten (Stadium IV) hohe Mortalitätsraten bis zu 80% hatten und stabile Patienten eine Rate von bis zu 2 % zeigten.

### 2.5 Therapie der Lungenembolie

#### Die Heparin und „low molecular weight“ Heparinbehandlung

Die Empfehlung zur Behandlung der Pulmonalarterienembolie und der akuten tiefen Beinvenenthrombose erfolgt durch die Gabe von „high molecular weight“ Heparin und „low molecular weight“ Heparin mit 18 IU/kg/h als Körpergewicht bezogene initiale Dosis. Die Weiterführung dieser Anfangsdosis soll dann entsprechend an die Parameter adaptierten Kontrolle erfolgen. Dabei soll im Falle der Kontrolle mit der Anti Xa Aktivität ein therapeutischer Bereich von 0,3-0,6 IU/ml erzielt werden. Sollte die Kontrolle der Behandlung mit der a PTT erfolgen, soll ein doppelter oder 3-facher normaler Zeitwert erzielt werden. Nach den Angaben von Steven R. Deitcher soll aber eine Durchführung mit einer, zweier oder dreier Bolusgaben pro Tag nicht zwangsläufig der Körpergewicht bezogenen Anfangsbehandlung unterlegen sein, denn die individuelle Toleranz zwischen allen Heparinanaloga bei der Behandlung von thromboembolischen Komplikationen ist sehr unterschiedlich und verlangt sofort die Anpassung der Parameter an die Dosierung. Obgleich die Behandlung mit „low molecular weight“ Heparin als fixe Dosis 2-3 mal pro 24 Stunden angeblich ohne eine Kontrolle durchgeführt werden soll, empfiehlt sich eine Kontrolle 2-3 Stunden nach der s.c. Gabe um sowohl eine Überdosierung wegen der individuellen Toleranzunterschiede zu vermeiden (Harenberg, J. und Fenyvesi, T. 2004; Deitcher, S.R. 2005)

#### Die orale Antikoagulantienbehandlung

Die subakute Phase der Gerinnungshemmung wird wie seit 50 Jahren bekannt mit 3 verschiedenen oralen Antikoagulantien (Analoga) durchgeführt: 1. Phenprocoumon (Marcumar, Falithrom); 2. Warfarin (Coumarin); 3. Acenocoumarol (Sintrom). Sie haben verschiedene Halbwertszeiten und hemmen die Vitamin K Epoxidreduktase und Vitamin K Reduktase. Dadurch wird die postribosomale Carboxylierung am Glutamin der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor IX und X sowie am Protein C und S verhindert. Das Ausbleiben der Vitamin K Wirkung führt zur Verminderung der Carboxyglutaminsäure. Diese fehlende Carboxylierung führt zu funktionell inaktiven Gerinnungsfaktoren, die nicht mehr fähig sind, sich an funktionellen Oberflächen zu binden. Die Kontrolle erfolgt durch den Quickwert, das heißt der Thromboplastinzeit nach A. Quick. Früher erfolgte die Behandlung durch Verlängerung des Quickwertes auf Werte zwischen 15 und 30% der normalen Aktivität. Heute erfolgt eine Standardisierung auf

## Grundsätzliches zur Lungen-/Signalembolie

den International Sensitivity Index ISI, der auf den sogenannten INR Wert umgerechnet wird. Ausnahmsweise kann beim Übergang von der Heparintherapie auf die orale Antikoagulantientherapie eine geringere Dosis von Vitamin K Antagonisten (bis zur Erhaltungsdosis) über einen längeren Zeitraum von bis zu einem Monat genutzt werden (Kemkes-Mathes, B. u. Barthels, M. 2004). Diese Angaben sind in der zusammenfassenden **Tabelle 5** über die allgemeinen Richtlinien einer Antikoagulantienbehandlung bei Prophylaxe und Therapie nicht enthalten.

	Heparin	Beginn	Erhaltung	Cumarin	Anfangs-dosierung	Erhaltungs-dosis	Therapiedauer	
							Heparin	Cumarin
Prophylaxe	//	//	//	Phenprocoumon	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR 1,0 - 2,0	//	3-6 Monate oder >
US- Thr.	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>ambulant</i>	3,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR 2,0 - 3,0	//	3-6 Monate
TBVT	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>stationär</i>	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR > 4,5	1-4 Wochen	6-12 Monate
TBVT mit LE	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>stationär</i>	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR > 4,5	1-4 Wochen	6-12 Monate
Becken- VT	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>stationär</i>	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR > 4,5	1-4 Wochen	6-15 Monate
Becken- VT mit LE	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>stationär</i>	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR > 4,5	1-4 Wochen	6-18 Monate
OA- Thr.	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>stationär</i>	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR > 4,5	1-2 Wochen	6-12 Monate
OA- Thr. mit LE	i.v./ s.c.	1-3x 80 U/kg	18 U/kg/h (weiter nach PTT)	Phenprocoumon <i>stationär</i>	4,2,2,2,1 täglich	½ -2½ Tbl./d INR > 4,5	1-4 Wochen	6-18 Monate

**Tabelle 5:** Therapie der LE; TBVT= Tiefe Beinvenenthrombose, US- Thr.= Unterschenkelvenenthrombose; VT= Venenthrombose; OA-Thr. = Oberarmthrombose; i.v. = intravenös; s.c. = subcutan. Die Thromboseprophylaxe besteht in einer Verabreichung von Heparinen oder Cumarinen (Kemkes-Mathes, B. u. Barthels, M. 2004)

### 3 Ultraschalldiagnostik der Lungenembolie

#### 3.1 Pathologische Grundlagen zum Lungeninfarkt

Über die Häufigkeit der Entstehung eines Lungeninfarktes bei Lungenembolie bestehen Unterschiede in der Literatur. Nach Mathis, G. (2001) wird der hämorrhagische Lungeninfarkt in der pathologischen Literatur zwischen 25-60% angegeben, wobei diese Zahlen nach neueren Studien mit neuen bildgebenden Verfahren deutlich übersteigen. Bei etwa 10% der Embolien kommt es zur Ausbildung eines Lungeninfarktes. Betroffen sind meistens Embolien in Segmentarterien und Patienten mit kardialen Grunderkrankungen (Böcker, W. et al 2000).

Die 2 klassischen Voraussetzungen für den Lungeninfarkt sind:

1. Embolie kleiner Arterienäste und
2. präexistente Blutstauung im kleinen Lungenkreislauf

Letztere Voraussetzung gilt sicher nicht mehr, da man durchaus auch bei jungen, völlig herzgesunden Patienten Lungeninfarzierungen beobachten kann (Mathis, G. 2001).

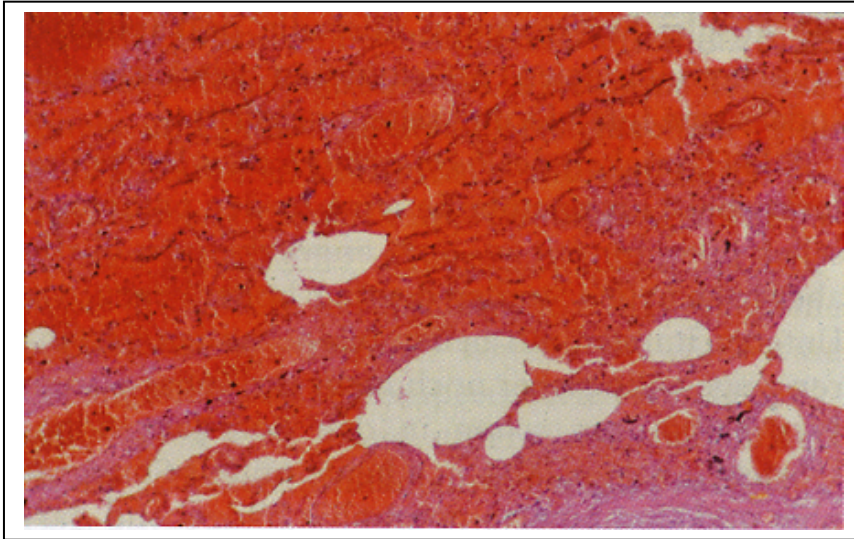
Die Lunge ist durch eine doppelte Gefäßversorgung charakterisiert. Sie wird durch die Pulmonalarterie des rechten Herzens und von Bronchialarterienäste des linken Herzens versorgt. Kommt es zu einem Verschuß einer größeren Pulmonalarterie wird die Ausgleichversorgung über die präkapillaren bronchopulmonalen Anastomosen gewährleistet. Es entsteht kein Lungeninfarkt (Dalen, J.E. et al 1977; Hackl, H. 1967).

Beim Verschuß eines kleineren Pulmonalarterienastes und einer bestehenden Linksherzinsuffizienz, ist die bronchiale Blutzufuhr nicht mehr in der Lage, ein genügendes Druckgefälle gegen den linken Vorhof aufzubauen (Lapp, H. 1951; Uehlinger, E. 1967). Der Druck ist dann in den Bronchialarterienäste zu gering, um die pathologische Einflußstauung in den Pulmonalvenen suffizient zu überwinden, so daß die Blutsäule stehen bleibt und das Lungengewebe durch die nahezu absolute Ischämie zu Grunde geht. Der anoxischen Kapillarwandschädigung folgen ein interstitielles und intraalveoläres Ödem und eine intraalveoläre Blutung. Es kommt zu einem Lungeninfarkt. Eine kleine Restdurchblutung bleibt bestehen, so daß Blut aus dem absterbenden Alveolarwänden in die Alveolenlichtung austritt und ein hämorrhagischer Lungeninfarkt entsteht (Riede, U.-N. et al 1993). Die präkapillaren bronchopulmonalen Anastomosen sind Ursache für den hämorrhagischen Infarkt (Lapp, H. 1951).

Man kann den Infarkt in 3 Phasen gliedern:

12-24 Stunden nach dem Embolieereignis entwickelt sich der Fröhinfarkt, der durch Kapillarstase und Atelektase gekennzeichnet ist. Neben belüfteten Alveolen findet man

Alveolen mit Ödemflüssigkeit und Blut (Uehlinger, E. 1967; Könn, G. und Schejbal, E. 1978).



**Abbildung 1:** Frischer Lungeninfarkt. Histologisch sind die Alveolen mit Erythrozyten ausgefüllt, die Lungenstruktur völlig erhalten (aus Mathis, G.: Bildatlas der Lungen- und Pleurasonographie 2001)

Der hämorrhagische Vollinfarkt entwickelt sich innerhalb von 2-4 Tagen. Die noch belüfteten Alveolen füllen sich mit Blut und die Alveolarwände werden nekrotisch. Meist stellt er sich kegelförmig mit der Spitze zum Hilus und deutlich das Pleuraniveau überragend dar. Der Infarkt wird von einer belüfteten Mantelzone mit gestörter Mikrozirkulation (inkomplette Infarktzone) umgeben. Es kommt zu intravasalen Fibrinniederschlägen und Fibrintranssudation in die Alveolen (**Abb. 1**). Dieses Exsudat in der Mantelzone wird nach wenigen Tagen teilweise resorbiert, wodurch der Infarkt schärfer abgegrenzt wird (Uehlinger, E. 1967).

Bei größeren Infarkten entsteht ab der 2. Woche Organisationsgewebe, wobei das nekrotische Gewebe allmählich ersetzt wird (Könn, G. u. Schejbal, E. 1978). Dieser Vorgang dauert mehrere Wochen. Nach Abschluß des Reparationsvorganges entsteht eine Narbe mit Einziehung der Pleura (Uehlinger, E. 1967).

Kleine Infarkte können durch die fibrinolytische Kapazität der Lunge innerhalb von wenigen Stunden oder einigen Tagen aufgelöst werden (Heath, D. u. Smith, P. 1988; Hartung, W. 1984).

### 3.2 Sonographische Grundlagen und pathophysiologische Voraussetzungen zur Bildgebung am Thorax

Für die Thoraxwand und thoraxwandnahen Anteile werden hochfrequente Ultraschallköpfe (5-7 MHz) verwendet. Für die Beurteilung der Lunge über den subkostalen und parasternalen Zugangsweg empfiehlt sich ein 3,5 MHz- Konvex- oder Sektorschallkopf. Durch die akustisch- physikalischen Gegebenheiten sind die Möglichkeiten der Tho-

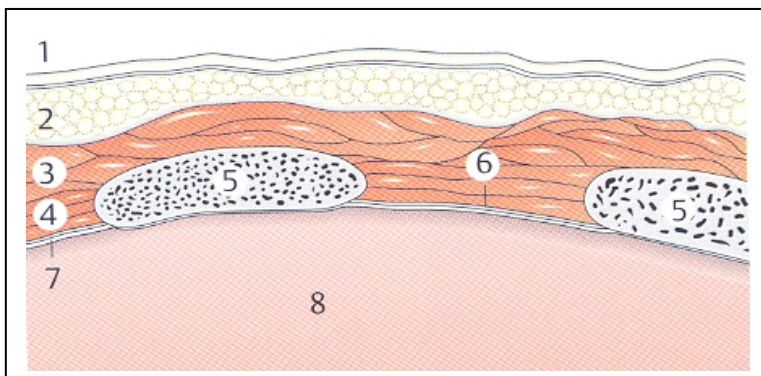


raxsonographie eingeschränkt. Der Unterschied der Schallwellenwiderstände zwischen Weichteilgewebe und Knochen führt bei diagnostischen Frequenzen und Intensitäten zu einer nahezu vollständigen Absorption/Reflexion der Schallwellen am knöchernen Thorax (Sternum, Rippen, Wirbelsäule). Ein großer intrathorakaler Bereich bleibt damit uneinsehbar („diagnostische Toträume“).

Außerdem wird der Ultraschall durch den hohen akustischen Impedanzunterschied der Medien zwischen den Grenzflächen von Lungengewebe und lufthaltigem Alveolarraum zu über 99% reflektiert. Das intakte belüftete Lungengewebe stellt somit eine „Barriere“ dar. Trotzdem kann mindestens 60-70% der Pleura sonographisch dargestellt werden (Schwerk, W.B. und Görg, C. 1993; Görg, C. 2001; Diedrich, C.F. et al 2001; Krejci, C.S. et al 2001; Mathis, G. 1996, 1997a u. b; Reuß, J. 1996).

### 3.3 Normalbefund in der Thoraxsonographie

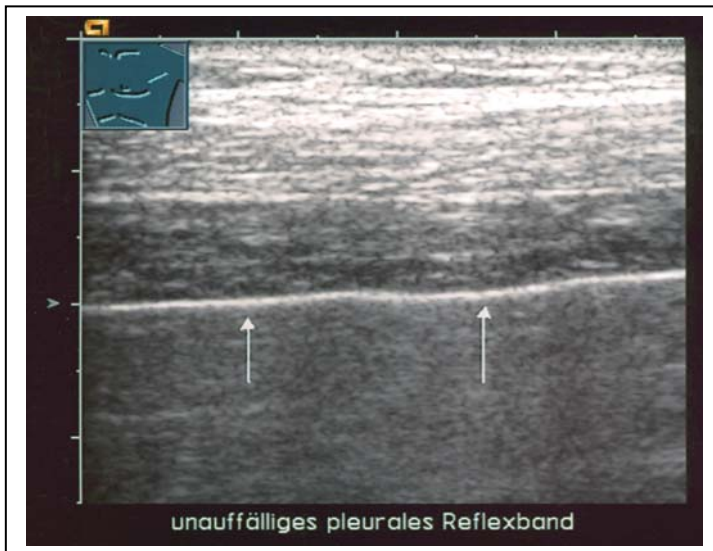
Das normale sonographische Schnittbild der Brustwand zeichnet sich durch geordnete reflexarme und reflexreiche Schichten aus, die sich durch die unterschiedliche Echogenität der einzelnen Schichten (Fettgewebe, Brustwandmuskulatur, Interkostalmuskeln, fibromuskuläre Septen) erklärt (**Abb. 2**).



**Abbildung 2:** Anatomische Lagebeziehung der Pleura parietalis im Bereich der lateralen Thoraxwand. 1. Haut, 2. subkutanes Fettgewebe, 3 u. 4. Muskulatur, 5. Rippen, 6. Pleura parietalis, 7. Pleura visceralis, 8. Lunge (Görg, C. 2001 aus Schmidt, G.: Sonographische Differenzialdiagnose)

Die Schallwellen reichen bis zur Pleura visceralis und werden durch die lufthaltigen Alveolen mit einer totalen Schallreflexion gestoppt.

Sonographisch stellt sich dadurch das echoreiche „scharfe pleurale Reflexband“ (viscerales und parietales Pleurablatt) (**Abb.3**) dar. Die normale Pleura einschließlich des Pleuraspaltes ist ca. 0,3 bis 0,4mm dick. Durch die Impedanzsprünge an den Grenzflächen ist eine sonographische Darstellung möglich. Die Pleura parietales entspricht einer feinen echodichten Linie, die als Grenzzonenreflex zwischen parietaler Pleura, endothorakaler Faszie und subpleuralem Fettgewebe (echoarm) entspricht. Der Pleuraspalt stellt ein echofreies Band dar. Die feine Pleura visceralis erscheint in der kräftigen Totalreflexion an der lufthaltigen Lunge. Dadurch wird die tatsächliche Dicke der Pleurablätter überzeichnet (Mathis, G. 1997a u.b; Reuß, J. 1996).



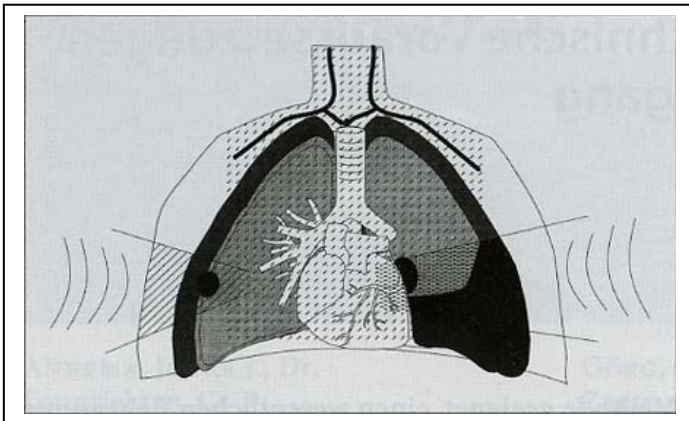
**Abbildung 3:** Darstellung des unauffälligen „Pleuralen Reflexbandes“ im Ultraschall

### 3.4 Pathologischer Befund in der Thoraxsonographie

Eine sonographische Diagnostik im Thoraxraum wird bei pathologischen Prozessen der Pleura und Pleuraraumes sowie bei Lungenerkrankungen möglich, wenn sie

1. den Luftgehalt des Lungengewebes zwischen pathologischen Befund und Thoraxwand aufheben, oder ein schalleitendes Medium wie Pleuraerguß zwischen ihnen besteht (deshalb können größere Lungenembolien, die nicht zu einer Infarzierung b.z.w. Alveolarinsudation führen, nicht im Ultraschall gesehen werden) und

2. an die Pleura visceralis b.z.w. an die Thoraxwand (Pleura parietalis) heranreichen (**Abb. 4**).

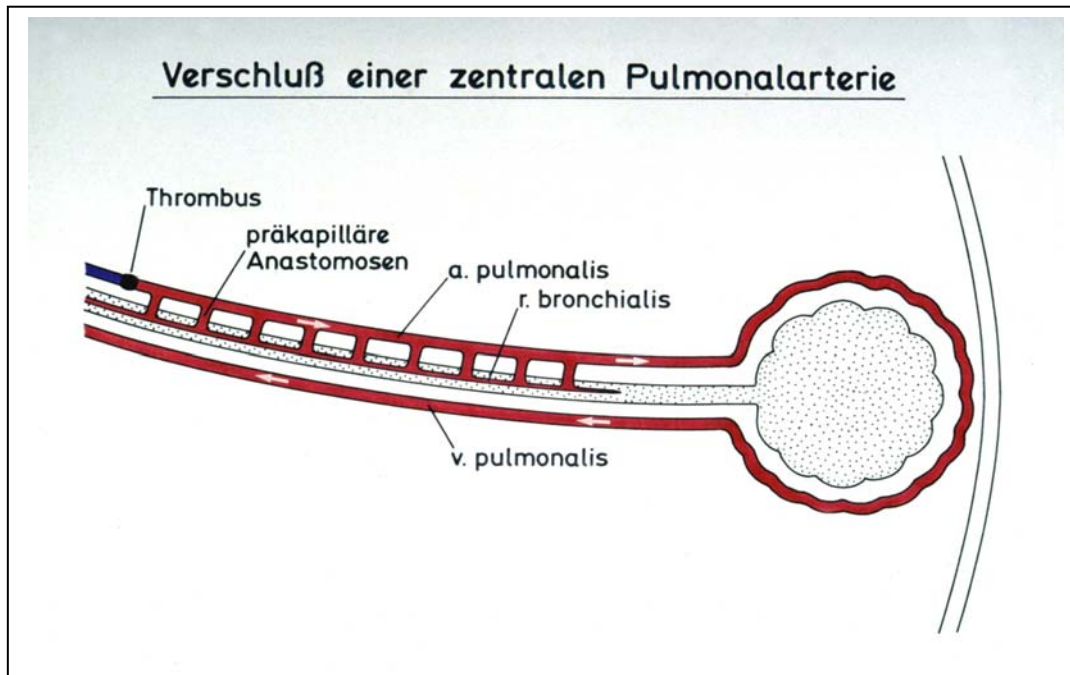


**Abbildung 4:** Sonographisch erreichbare Strukturen und pathologische Veränderungen

Mit der Thoraxsonographie kann hämorrhagisch infarziertes Lungenparenchym b.z.w. eine LE diagnostiziert werden (Schwerk, W.B. u. Görg, C. 1993).

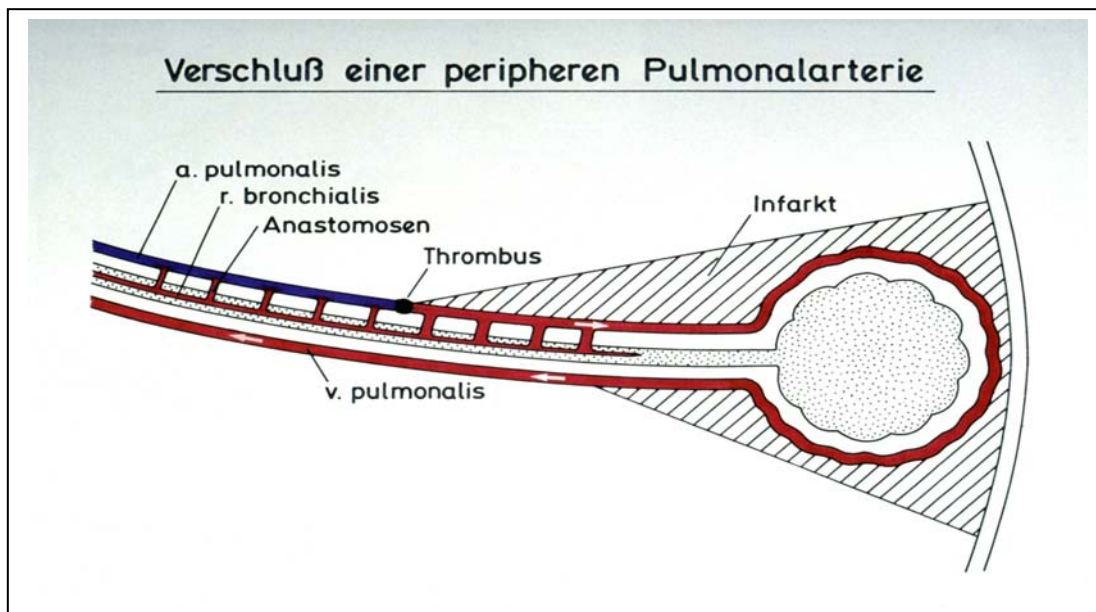
Voraussetzung ist eine alveoläre Belüftungsstörung als Folge einer Perfusionsstörung bei einer LE. Eine ausreichende Kollateralversorgung über Äste der rami bronchiales

bei größeren Lungenembolien führt häufig nicht zu einem Lungeninfarkt. Die LE ist dann sonographisch nicht darstellbar (**Abb. 5**).



**Abbildung 5:** Schematische Darstellung eines zentralen Verschlusses einer Pulmonalarterie

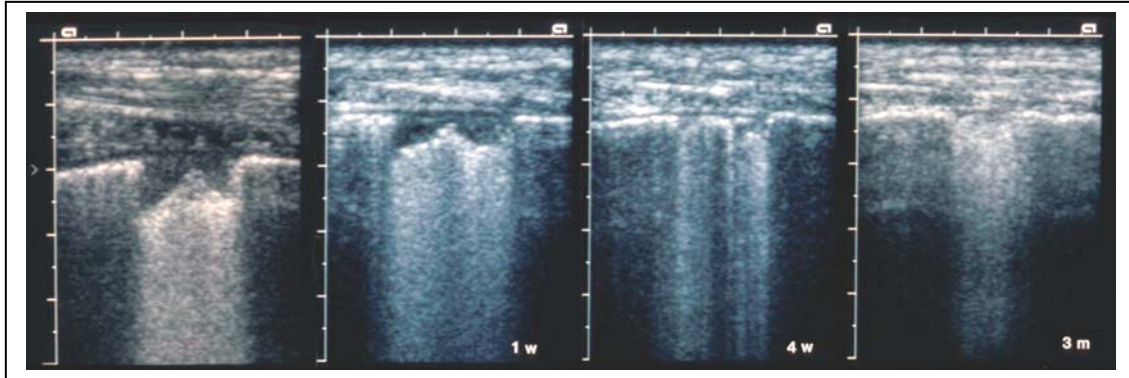
Die Voraussetzung zur Darstellung von Lungenembolien im Ultraschall wird durch den Zusammenbruch des Surfactants wenige Minuten nach Verschluss einer pulmonalen Subarterie und Auffüllung des Alveolarraumes mit interstitieller Flüssigkeit und Erythrozyten möglich (**Abb. 6**). Die Konsolidierungen richten sich mit ihrer Basis zur Pleura.



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung eines peripheren Verschlusses einer Pulmonalarterie

Diese hamorrhagische Anschoppung stellt eine ideale Voraussetzung zur Ultraschall-bildgebung dar (Joyner, C.R. et al 1966; Miller, L.D. et al 1967, Mathis, G. u. Metzler, J.

1990; Mathis, G. u. Dirschmid, K. 1993). Die Lunge besitzt eine fibrinolytische Aktivität und kann kleine Gerinsel wieder auflösen („Restitutio ad integrum“). Die Infiltrate werden wieder resorbiert, bevor es zu einem Spätinfarkt mit Nekrosen kommt (Kroegel, C. u. Reißig, A. 2003) (**Abb. 7**).



**Abbildung 7:** Durch die fibrinolytische Aktivität kommt es im zeitlichen Verlauf zur Resorption des Infiltrates. **Linkes Bild:** Darstellung einer pleuraständigen echoarmen Transformation. **Halb linkes Bild:** nach 7 Tagen Rückbildung der Läsion. **Halb rechtes Bild:** nach 1 Monat zeigt sich die Pleura inhomogen mit kleinen Läsionen. **Rechtes Bild:** nach 3 Monaten Darstellung einer narbigen Ausheilung

### 3.4.1 Sonographischer Befund

Der Verschluß einer Pulmonalarterie führt zu unterschiedlichen sonomorphologischen Veränderungen an der Pleura.

#### 3.4.1.1 Sonomorphologie des Lungeninfarktes

##### 1. Lungenfrühinfarkt

Der frische Infarkt stellt sich relativ homogen und echoarm dar. Der Rand stellt sich in den ersten Stunden manchmal verwaschen als unscharfe Mantelzone (inkomplette Infarktzone) dar, die durch eine intravasale Fibrinablagerung und Fibrintranssudation in die Alveolen entsteht. Nach einigen Tagen wird die Mantelzone resorbiert und das Infarktgebiet stellt sich jetzt scharf abgegrenzt dar.

Der Frühinfarkt kann sich gewölbt, rundlich oder triangulär darstellen. Außerdem kann der Rand zur belüfteten Lunge leicht eingeschnürt, die pleurale Basis vorgewölbt sein. Selten kann sich auch ein echodichter Keil darstellen, der wahrscheinlich durch die vermehrte hämorrhagische Anschoppung entsteht.

Beim Frühinfarkt stellt sich der Bronchusreflex klein dar, als Ausdruck der bekannten Bronchusobstruktion bei Lungenembolie oder durch Kompression durch das umliegende Ödem und Hämatom (Mathis, G. 1997b).

## 2. Spätinfarkt

Falls der Frühinfarkt nicht resorbiert wird, kommt es etwa ab der 2. Woche zur Organisation und zum typischen Bild des Spätinfarktes. Das Bild ist inhomogener und gröber durch das Organisationsgewebe und Nekrosen.

Der Spätinfarkt stellt sich echodichter als der Frühinfarkt dar. Er ist grob und körnig, scharf begrenzt, häufig triangulär oder keilförmig, seltener viereckig oder gerundet. Der zentrale Bronchusreflex ist viel stärker als beim Frühinfarkt. Bis etwa 2 cm Größe zeigen die Lungeninfarkte keinen Bronchusreflex.

Vergehen Wochen nach der Lungenembolie, erscheint die Sonomorphologie nicht mehr typisch (Mathis, G. 1997b u. 2001).

Nach Mathis, G. 1993, 1997 u. 1999 sind die morphologischen Ausdehnungen des Frühinfarktes und eventuell des Spätinfarktes variabel (**Tabelle 6**).

Sonomorphologie von Lungeninfarkten	
Frühinfarkt	Spätinfarkt
Homogen	inhomogen/körnig
rund>triangulär	triangulär>rund
glatt begrenzt	zackig begrenzt
kaum Binnenechos	Bronchusreflex

**Tabelle 6:** Sonomorphologie von Lungeninfarkten. Bei Läsionen unter 2 cm sind die Kriterien wenig zutreffend (Mathis, G. 1996 u. 1999)

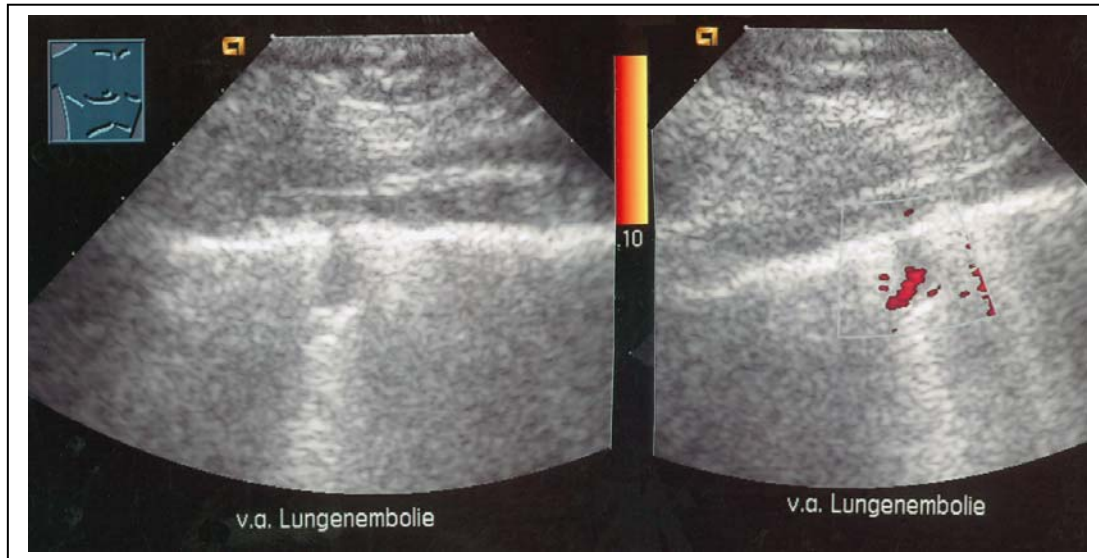
### 3.4.1.2 Sonographische Muster der Lungenembolie (nach Görg, C. 2001)

1. lokale irreguläre Eintrittsechos (**Abb. 8a**)
2. bandförmiges zerrissenes Eintrittsecho (**Abb. 9a**)
3. keilförmige Konsolidierung des Eintrittsechos (**Abb. 10a**)
4. großflächige Konsolidierung mit Verlagerung des Eintrittsechos (häufig Pleuraerguß mit additiver Kompressionsatelektase) (**Abb. 11a**)

#### 1. Lokale irreguläre Eintrittsechos:

Lokale Unterbrechung des scharfen pleuralen Reflexbandes (**Abb. 8a**). Diese Herdbildungen entsprechen Hämorrhagien oder kleinsten Alveolarinsudationen, die sich innerhalb von wenigen Tagen wieder vollständig zurückbilden können. Es findet sich häufig kein klinisches, szintigraphisches oder CT- morphologisches Korrelat (Görg, C. 2001).



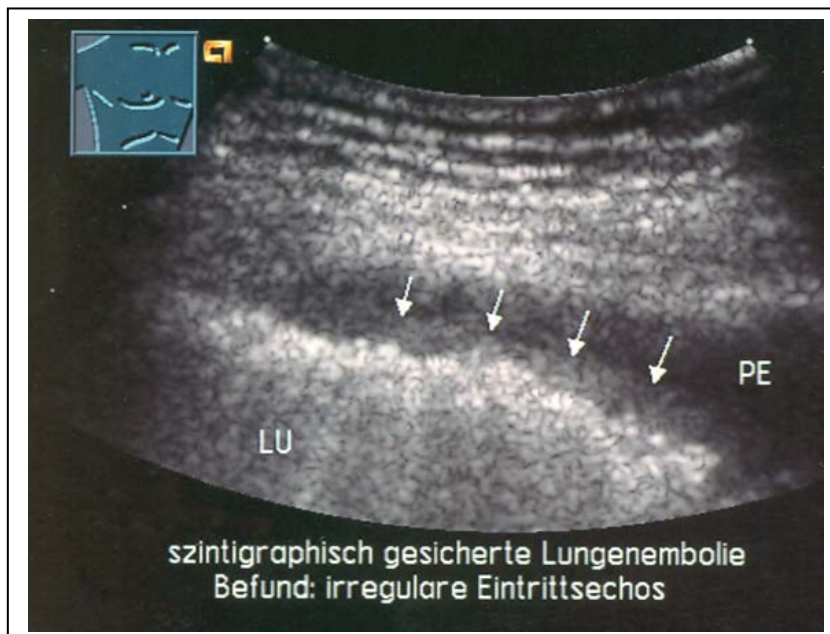


**Abbildung 8a:** linkes Bild: Darstellung einer lokalen irregulären Unterbrechung des „Pleuralen Reflexbandes“ durch Hämorrhagie/Alveolarinsudation. Rechtes Bild: Durchblutungsstopp in der Duplexsonographie (s. auch 8.1 Bildanhang)

## 2. Bandförmig zerrissenes Eintrittsecho

Diese Strukturläsion ist seltener und hat häufig ein szintigraphisches Korrelat.

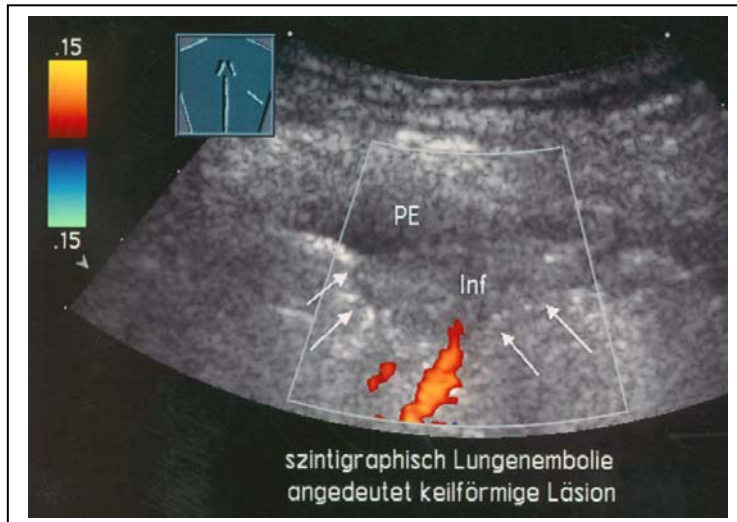
Es stellen sich mehrere aneinandergereihte Hämorrhagien dar. Dadurch erscheint das pleurale Reflexband „bandförmig“ über eine Strecke „zerrissen“ (**Abb.9a**).



**Abbildung 9a:** „Bandförmige Unterbrechung des pleuralen Reflexbandes“. Weiterhin stellt sich ein typischer umschriebener lokalisierter Erguß (PE) direkt dem pleuralen Defekt anliegend dar, der bei ca. 60 % der Patienten mit diesen Defekten gefunden wird (Reißig, A. et al 2003) (s. 8.2 Bildanhang)

### 3. Keilförmige Konsolidierung des Eintrittsechos

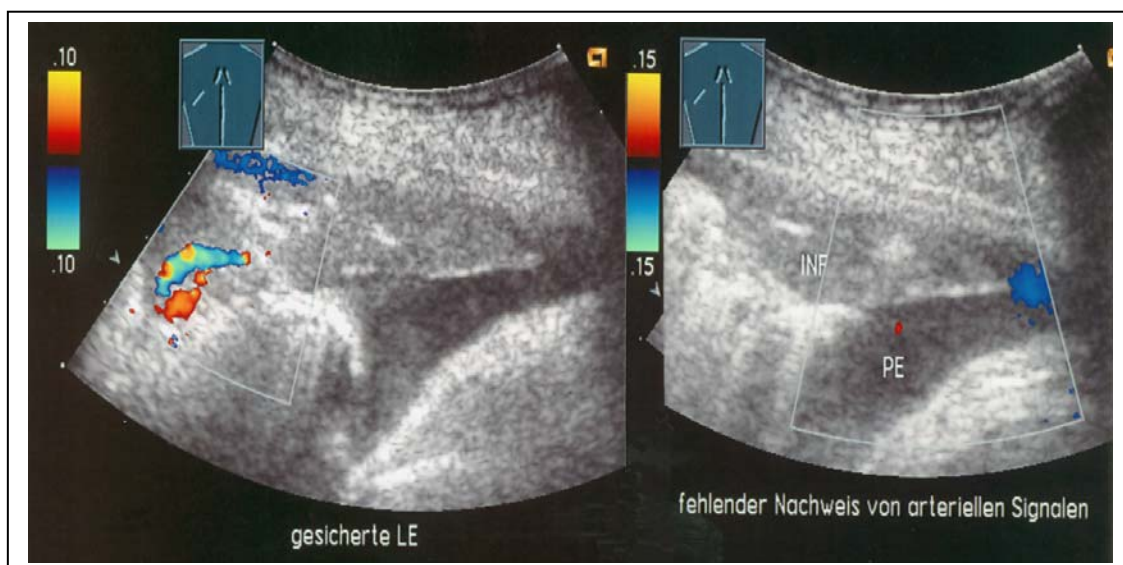
Klassische morphologische Form des Lungeninfarktes mit homogener echoarmer Transformation und fehlendem Nachweis gefäßbedingter Strömungsphänomenen in der FKDS (**Abb.10a**). Häufig langsame Rückbildungstendenz in der Verlaufskontrolle.



**Abbildung 10a:** „keilförmige Läsion“ am pleuralen Reflexband. Klassische sonomorphologische Form des Lungeninfarktes (s. 8.3 im Bildanhang)

### 4. Großflächige echoarme Konsolidierung mit Verlagerung des Eintrittsechos

Dieser Befund stellt einen uncharakteristischen Befund in der Thoraxsonographie dar. Bei gleichzeitig darzustellenden irregulären Eintrittsechos in der sonst unauffälligen kontralateralen Lunge und vorhandener tiefen Beinvenenthrombose mit klinischem Bild einer Embolie, ist die Diagnose als wahrscheinlich zu betrachten. Differentialdiagnostisch kommen diese großflächigen Konsolidierungen auch bei Pleurapneumonien oder Kompressionsatelektasen anderer Genese vor (Görg, C. 2001) (**Abb. 11**).



**Abbildung 11:** Patient mit gesicherter Lungenembolie. In der Sonographie Darstellung eines *keilförmigen* weitgehend homogenem echoarmen Defekt an der Pleura mit begleitendem Erguß und fehlendem Flußphänomen in der Läsion

### 3.5 Entwicklung der Thoraxsonographie

Derzeit liegen mehrere prospektive Studien über die Treffsicherheit der Sonographie in der Diagnostik der Lungenembolie vor. Folgende Tabelle faßt die Studienergebnisse zusammen:

<b>Autor</b>	<b>Patienten (n)</b>	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PVW (%)</b>	<b>NVW (%)</b>	<b>Treffsicherheit (%)</b>	<b>Referenzmethoden</b>
Mathis et al 1990	33	96	60	93	75	91	Szintigraphie, Angiographie
Kroschel et al 1991	100	90	81	100	81	93	Szintigraphie
Mathis et al 1993	58	98	66	91	89	90	Szintigraphie, Angiographie
Lechleitner et al 1998	119	86	67	55	91	73	Szintigraphie, D-Dimer-Test
Mathis et al 1999	117	94	87	92	91	91	Spiral-CT
Reißig et al 2001	69	80	92	95	72	84	Spiral-CT
Lechleitner et al 2002	55	81	84	97	84	82	MRT
Reißig et al 2004	62	77	91	94	70	82	Spiral-CT

**Tabelle 7:** Studien zur Thoraxsonographie (PVW: positiver Vorhersagewert, NVW: negativer Vorhersagewert)

In den Anfängen der Ultraschallbildgebung Ende der sechziger Jahre konnten typische schalleitende Läsionen bei LE sonographisch dargestellt werden.

1966 untersuchten *Joyner et al* in Tierexperimenten an 21 Hunden die Veränderung der Echostruktur im 200 MHz A-scan und Compound-B-scan nach Auslösung eines thromboembolischen Ereignisses durch Injektion von „blood-clots“. 2 min nach Embolisation zeigten sich Veränderungen an der Pleura. Als Referenzmethoden fungierten die Pulmonalisangiographie und die Autopsie. Dabei konnte man eine 99%-ige Treffsicherheit mit der Sonographie erzielen. Die folgende Untersuchung an 5 Patienten konnten die Ergebnisse bestätigen (Joyner, J.R. et al 1966 u. 1967).

1969 wurden die Ergebnisse von *Miller et al* mit Experimenten an 6 Schafen bestätigt. Bei 4 Schafen konnte der Embolus durch die Sonographie lokalisiert werden. Die Sensitivität betrug 67% (Buddee, F.W. et al 1969).

Diese Ergebnisse wurden über längere Zeit übersehen und nicht weiter verfolgt. Bis 1990 wurden erstaunlicherweise keine weiteren Untersuchungen über die Wertigkeit der Sonographie in der Diagnose von Lungenembolien durchgeführt.

*Mathis und Kollegen* stießen in einer Studie bei einer ultraschallgesteuerten Feinnadelbiopsie einer vermeintlichen Lungenmetastase eines Ovarialkarzinoms auf einen



Lungeninfarkt. Dies war der Auslöser für eine gezielte Nachforschung, sonographisch Lungeninfarkte zu diagnostizieren.

In die darauf folgende Studie 1990 wurden 33 Patienten mit klinischen Symptomen einer Lungenembolie einbezogen. Bestätigt wurden die Diagnosen durch Thoraxröntgen, Lungenszintigraphie, Pulmonalisangiographie und durch Autopsie.

Insgesamt zeigte die Sonographie in der Primärdiagnostik eine Sensitivität von 96%, eine Spezifität von 60% und eine Prävalenz von 82% (Mathis, G. et al 1990 u. Mathis, G., Sutterlütli, G. 1990).

Die Ergebnisse von Mathis veranlaßten *Kroschel et al 1991*, den Stellenwert der Sonographie in der Diagnose von Lungenembolien in einer weiteren Studie zu untersuchen. Bei 100 Patienten mit klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie oder Beinvenenthrombose wurde die Sonographie mit der Lungenszintigraphie verglichen. 3 Patientengruppen wurden gebildet (1.klinisch LE, 2. Thoraxschmerz, 3. TBVT asymptomatisch für LE).

Im klinischen Verlauf konnte bei 54 Patienten eine Lungenembolie gesichert werden. Die Sonographie konnte dabei die Diagnose bei 44 Patienten (81%) bestätigen. Bei 47 von 54 Patienten wurde eine Lungenszintigraphie durchgeführt, wobei 74% positiv waren. Ein wichtiges Ergebnis war, daß bei ausgedehnten Lungenembolien mit einem Perfusionsausfall im Segment oder sogar Lappenbereich, die Szintigraphie aussagekräftiger als die Sonographie ist. Bei Perfusionsausfall im Segment oder Subsegmentbereich stellt die Thoraxsonographie einen diagnostischen Fortschritt dar. 68,2% der sonographisch nachgewiesenen Defekte waren < 2cm groß und somit unterhalb der szintigraphischen Nachweisgrenze.

Besonders bei den Patienten aus der dritten Gruppe mit TBVT ohne klinische Zeichen einer Lungenembolie, hatte die Thoraxsonographie bei 57% pathologische Befunde im Sinne kleiner Signalembolien < 2cm (*Kroschel, U. et al 1991*).

*Mathis, G. et al* führten 1993 eine weitere Studie mit 58 Patienten mit klinischen Symptomen einer Lungenembolie durch. Referenzmethoden waren die Pulmonalisangiographie, die Szintigraphie und die Autopsie. In 42 Fällen wurde die Diagnose einer Lungenembolie gestellt. Die Sensitivität der Sonographie betrug 98 % und die Spezifität 66% (Mathis, G. et al 1993).

*Lechleitner et al* führten 1998 eine prospektive Studie mit 119 Patienten mit Verdacht auf LE durch. Innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten der Symptome wurden eine Thoraxsonographie und eine Szintigraphie durchgeführt. Bei 70 Patienten (59%) wurden sonographisch pleurale Defekte beschrieben und in der Szintigraphie hatten 73 Patienten (61%) einen positiven Befund nach den PIOPED-Kriterien (sehr wahrscheinlich bis wenig wahrscheinlich für LE). Entscheidend war, daß Patienten mit normalen

Szintigraphie-Befund/geringe Wahrscheinlichkeit für eine LE, 45% spezifische sonographische Defekte hatten. Dieses Ergebnis unterstrich die Ergebnisse der Studien von Kroschel et al 1990 sowie Mathis et al 1993. Die szintigraphische Nachweisgrenze für LE liegt im arteriellen Segmentbereich. Weiter periphere Signalembolien werden oft übersehen (Lechleitner, P. et al 1998).

1999 wurde zum ersten Mal die Thoraxsonographie mit der Spiral-CT verglichen.

70 von 117 Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie hatten eine Lungenembolie. Die Sensitivität der Sonographie betrug 94%, die Spezifität 87% (Mathis, G. et al 1999).

In zwei aufeinander folgenden Studien in den Jahren 2000/01 wurde nochmals die Thoraxsonographie mit der Spiral-CT bei Patienten mit klinischem Verdacht auf eine LE verglichen.

In der *Studie von 2000* wurde die Diagnose der LE bei 33 (73%) von 45 Patienten gestellt. Referenzmethode war die CT. Die Sensitivität der Sonographie betrug 79% und die Spezifität 92% (Reißig, A. et al 2000).

Bei der folgenden Studie 2001 hatten 44 (64%) von 69 Patienten eine LE. Die Sensitivität der Thoraxsonographie betrug jetzt 80% und die Spezifität 92% (Reißig, A. et al 2001).

2002 wurde die Thoraxsonographie mit der MR- Angiographie und Perfusionsszintigraphie verglichen. Dabei wurden 55 Patienten mit klinischen Symptomen einer Lungenembolie untersucht. Die endgültige Diagnose wurde mit der MRI-Angiographie gestellt. 65% hatten eine LE. Die Sensitivität der Sonographie betrug 81% und die Spezifität 84% (Lechleitner, P. et al 2002).

In der letzten bis heute veröffentlichten Studie über die Wertigkeit der Thoraxsonographie wurde bei 62 symptomatischen Patienten für eine LE die Sonographie mit der CT verglichen. Ziel war der Vergleich der Methoden in Bezug auf Detektion und Charakterisierung peripherer Parenchym- und Pleuradefekte bei Patienten mit LE. Die Sensitivität der Sonographie betrug 77%, die Spezifität 82%. Ein wichtiges Ergebnis war, daß beide Methoden periphere Defekte bei LE-Patienten gleich häufig detektieren können, und daß bei den meisten zentralen Embolien gleichzeitig auch periphere Embolien vorkommen (Reißig, A. et al 2004). Die Sonographie stellt eine einfache patientenkonforme Methode dar, die periphere pleurale Läsionen, die parallel mit zentralen Embolien auftreten, sicher erfassen kann.

In den älteren prospektiv durchgeführten Studien zur Wertigkeit der Thoraxsonographie, bestand das Problem des fehlenden „Goldstandards“ in Form einer Pulmonalarterienangiographie oder Spiralcomputertomographie zum Nachweis einer Lungenembolie. Diese Ergebnisse sind somit mit äußerster Zurückhaltung zu nehmen. Trotzdem konnten mit verschiedenen Vergleichsmethoden, wie die Perfusionsszintigraphie,

durchaus ähnliche Ergebnisse erzielt werden. In den aktuellen Studien wurde ein Vergleich mit der Spiralcomputertomographie oder MRT vorgenommen, wobei sich entsprechend schlechtere Ergebnisse der Thoraxsonographie fanden. Zusammenfassend aller Studienergebnisse liegt die Sensitivität bei ca. 78-80%. Die Spezifität der Methode ist eingeschränkt und eine normale Thoraxsonographie schließt eine Lungenembolie nicht aus.

### 3.6 Differentialdiagnosen (s. auch 8.4 im Bildanhang)

Die verschiedenen Differentialdiagnosen des pleuralen Defektes können je nach Größe und Ausmaß in lokale/bandförmige sowie in keilförmige/großflächige pleurale Defekte unterteilt werden. Folgend werden einige wichtige sonomorphologische Befunde aufgezeigt:

#### 3.6.1 Lokale und bandförmige irreguläre Eintrittsechos

- Pleuranarben/Schwarten
- Subpleurale Metastasen (z.B. Lunge)
- Zentraler Tumor
- Pleuritis
- Pneumokoniosen
- Lungenembolie

#### Pleuritis (**Abb. 12a**):

Bei der Diagnose einer Pleuritis erkennt man in der *B-Bild-Sonographie* eine Aufrauung /Unterbrechung der normalerweise glatten Pleura durch kleinste Konsolidierungen. Charakteristisch sind kleine echoarme, unscharf begrenzte, subpleurale Herde mit einer Größe von 0,2-2cm. Bei 63,8% bestehen lokalisierte wandständige/basale Pleuraergüsse (Gehmacher, O. 1997)



**Abbildung 12 a:** Patient mit atemabhängigen, stechenden thorakalen Schmerzen mit auskultatorischen Pleurareiben und nicht länger als 2 Wochen zurückliegender grippalen Infektsymptomatik. Sonographisch zeigen sich multiple bis 2mm messende subpleurale Infiltrate bei Pleuritis

### 3.6.2 Keilförmige/großflächige Konsolidierung

- Atelektase
- Peripherer Tumor
- Pneumonie
- Abszeß
- Lungeninfarkt

#### Lungenabszeß/Empyem

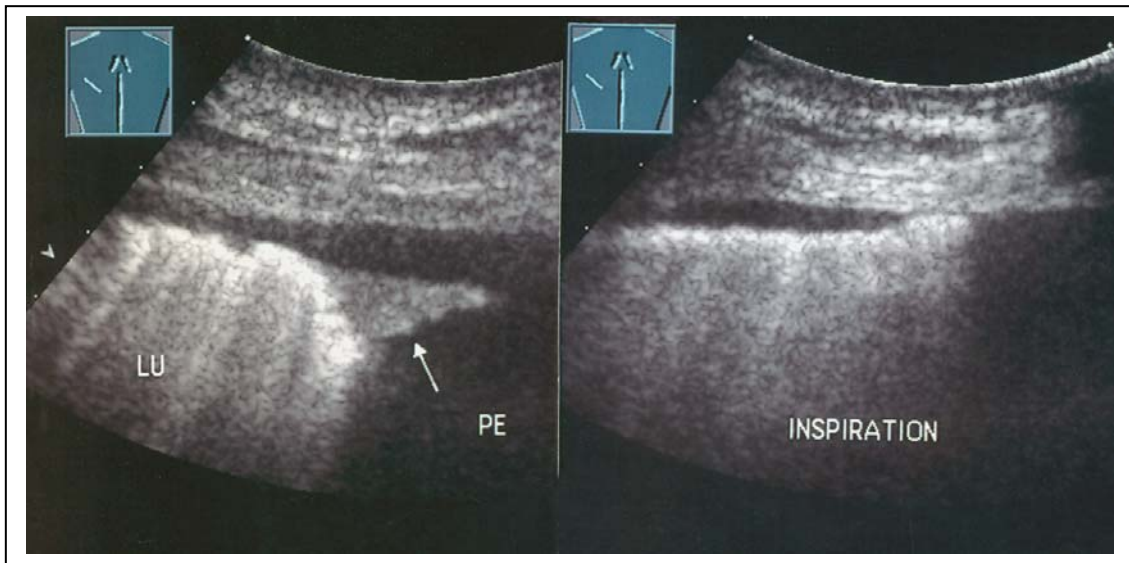
Die *B-Bild-Sonographie* bietet eine komplexe Echotextur des Befundes mit scharfer Begrenzung zum belüfteten Lungenparenchym. Die Läsion stellt sich als echogene Begrenzung der Raumforderung zum Nachbargewebe dar mit Nachweis intraläsionaler Lufteinschlüsse oder bewegter Echos als Zeichen einer Einschmelzung b.z.w. „Liquidifizierung“.

In der *Farb-Doppler-Sonographie* ist charakterischerweise kein Flußphänomen nachweisbar (Görg, C. 2001; Mathis, G. 1999).

#### Kompressionsatelektase (**Abb. 13a**):

Die Kompressionsatelektase stellt sich als eine echoarme dreieckige zipfelmützenartige Transformation in der *B-Bild-Sonographie* dar. Bei Inspiration oder Ergußpunktion zeigt sie sich eventuell wiederbelüftet. Zum belüfteten Lungenparenchym läßt sich eine unscharfe Begrenzung erkennen. In der *Farb-Doppler-Sonographie* zeigt die Kompres-

sionsatektase im Vergleich zur Leber ein verstärktes Flußphänomen (Görg, C. 2001; Mathis, G. 1999).



**Abbildung 13a:** Linkes Bild: Patient mit Pleuraerguß und konsekutiver Unterlappenbelüftungsstörung mit Darstellung einer Kompressionsatektase. Rechtes Bild: Die Atektase ist nach Inspiration wiederbelüftet

### Peripherer Lungentumor

Ein Peripherer Lungentumor ist meist homogen echoarm im Vergleich zum Lungengewebe in der *B-Bild-Sonographie*. Maligne Herbildungen sind häufig sehr scharfrandig gegen das Lungengewebe begrenzt, da sie in den Randbereichen nicht belüftet sind. *Fransige* oder *fingerförmige* Ausläufer in das normal belüftete Parenchym sind Zeichen des infiltrativen Wachstums. Tumorkonsolidierungen können noch restbelüftete Bronchialäste oder Einschmelzungen bzw. Nekrosezonen enthalten. Das angrenzende Lungengewebe kann entzündlich infiltriert sein oder Verkalkungen enthalten.

In der *Farb-Doppler-Sonographie* zeigt sich im Vergleich zur Leber ein vermindertes Flußphänomen (Görg, C. 2001; Mathis, G. 1999).

### Pneumonie (**Abb.13b**):

In der *B-Bild-Sonographie* herrscht häufig eine echoarme/echoinhomogene Transformation des Lungengewebes vor. Charakteristisch sind linsenförmige Lufteinschlüsse, eine eher unscharfe Begrenzung zum belüfteten Gewebe, sowie ein bestehendes „Aerobronchogramm“ mit baumartiger Verästelung. Zwischen konsolidierten Parenchymabschnitten verlaufen intensive Reflexbänder des Bronchialbaums. Im Vergleich zur Leber erkennt man ein verstärktes Flußphänomen in der *Farb-Doppler-Sonographie* (Görg, C. 2001; Mathis, G. 1999).



**Abbildung 13b:** Patient mit Pneumonie. **Linkes Bild:** sonographisch echoarme inhomogene, unscharf begrenzte Konsolidierung mit leberähnlichem Echomuster. Typische große linsenförmige Binnenechos, die eingeschlossene Luft darstellen (partielles „Aerobronchogramm“). **Rechtes Bild:** zentrales, gleichmäßig verstärktes Flußphänomen mit regulärem Gefäßverlauf in der farbkodierten Duplexsonographie

## 4 Patienten und Methodik

### 4.1 Studieneingangskriterien

In die Studie wurden alle Patienten (n = 211) aufgenommen, bei denen in der Zeit von Oktober 1996 bis November 1998 im Ultraschalllabor der Universitätsklinik Marburg in der Sonographie eine tiefe Beinvenenthrombose nachgewiesen wurde. Anschließend wurden die Patienten prospektiv sonographisch am Thorax untersucht.

Bei allen Studienpatienten wurde eine Kompressionssonographie und gegebenenfalls eine farbkodierte Duplexsonographie der Beinvenen bis zu den Beckenvenen durchgeführt.

Unabhängig von der klinischen Symptomatologie für eine Lungenembolie, wurde bei allen Studienpatienten eine Thoraxsonographie durchgeführt.

Folgende Befunde wurden dokumentiert:

Nachweis eines allseits scharfen Pleurareflexbandes (negativer Befund/Normalbefund)

Nachweis eines unterbrochenen Pleurareflexbandes, d.h. Nachweis von pleuralen Defekten (positiver Befund).

Alle Patienten wurden den folgenden klinischen Kategorien zugeordnet. Diese Zuordnung hing von der klinischen Symptomatologie für eine Lungenembolie ab (nach Angaben des aufnehmenden Arztes):

Kategorie A: tiefe Beinvenenthrombose ohne klinische Symptome für eine Lungenembolie

Kategorie B: tiefe Beinvenenthrombose mit klinischen Symptomen für eine Lungenembolie

Kategorie C: tiefe Beinvenenthrombose mit klinischen Symptomen für eine Lungenembolie und Anordnung einer intensivmedizinischen Betreuung durch den aufnehmenden Arzt

Die definitive Diagnose der Lungenembolie erfolgte durch eine Lungenperfusionsszintigraphie mit einem Röntgenthorax, wobei die Indikation zu diesen Untersuchungen vom aufnehmenden Arzt gestellt wurde.

#### 4.2 Datenerhebung

Neben den sonographischen Befunden wurde ein standardisierter Fragebogen zum Zeitpunkt des Studieneintritts erhoben und folgende klinische Befunde von allen Studienpatienten erfaßt. Allgemeine Daten zum Patienten:

1. Alter; 2.Größe; 3. Gewicht; 4. Geschlecht; 5. Datum der Thoraxsonographie und primäre und sekundäre Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis erfragt:

1. Traumen/OP's (Zeitintervall)
2. Immobilisation (Zeit)
3. Koronare Herzkrankheit
4. bestehende Herzinsuffizienz
5. bestehende aktive Tumorerkrankung
6. COPD
7. bestehende Infektionserkrankung
8. hereditäre Gerinnungserkrankung
9. Geburt (Zeitintervall)
10. früheres thromboembolisches Ereignis
11. orale Kontrazeptiva
12. Rauchen
13. Einnahme antikoagulativer Medikamente
14. familiäre Disposition für ein thromboembolisches Ereignis
15. Schwangerschaft

#### *Nachbeobachtung*

Von n = 211 Studienpatienten konnten n = 196 bis zum 19.10.2000 nachbeobachtet werden, das entspricht einer mittleren Nachbeobachtungszeit des gesamten Studienkollektiv gemäß Kaplan-Meier-Analyse von 36,3 Monaten.

Folgende Ereignisse wurden dokumentiert:

- Durchführung einer regelrechten Antikoagulantientherapie zur Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie (**S. 13 und 14, Tabelle 5**) (ja/nein)
- Erneute Thrombose (ja/nein)
- Erneute Lungenembolie (ja/nein)
- Tod des Patienten (Im Falle des Todes wurde das Todesdatum bis zum 19.10.2000 registriert)
- Überlebenszeit

Patienten, die bis zu diesem Stichtag nicht verstorben waren, wurden als lebend in die Studie miteinbezogen.



In dieser Studie soll die Überlebenszeit b.z.w. rezidivfreies Überleben (Rezidivthrombose, Rezidivembolie) gemessen vom Datum des Studieneintritts bis zum Tod b.z.w. Rezidiv in Abhängigkeit der folgenden Faktoren beurteilt werden:

Gesamtüberleben

Kategorien (A,B,C)

Antikoagulanzen Therapie (ja, nein)

#### 4.3 Beurteilung der Ultraschallbilder

Die sonographischen Untersuchungen wurden im Ultraschalllabor der Universitätsklinik Marburg mit dem LCS 7000 der Firma Picker International durchgeführt. Die farbkodierte Duplexsonographie erfolgte mit den Ultraschallgeräten ACUSON 128 und ACUSON SEQUIOA.

Die sonographischen Untersuchungen und Interpretation der Befunde wurden von Professor Dr. Christian Görg durchgeführt.

#### 4.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte grundsätzlich deskriptiv und wurde mit dem ``Statistic Analysis System (SAS)`` durchgeführt, wobei die Überlebenszeiten und die Überlebenskurven mit der Kaplan-Meier-Methode erstellt wurden.

Die Signifikanzberechnungen erfolgten mit Hilfe des parametrischen Log-Rank-Tests. Ein Wert von  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant gewertet.

#### 4.5 Sonographische Untersuchung der Lunge

Die transthorakale Sonographie wurde mit einem 3,5-b.z.w. 5-Konvexscanner oder mit einem 7,5-MHZ-Linearscanner und im Farbmodus durchgeführt.

Beim sitzenden oder liegenden Patienten wurden alle Interkostalräume von ventral und dorsal in longitudinaler und transversaler Schallrichtung untersucht.

Die bevorzugte Einstrahlung der Ultraschallwellen war die rippenparallele Einstellung, unter Ausnutzung der Interkostalräume oder der Supraklavikulargruben als so genanntes „akustisches Fenster“.

Um den rechtsseitigen dorsalen Recessus costodiaphragmaticus sowie die subpulmonale Region mit dem Ultraschall optimal einzusehen, wurde der subkostale, transdiaphragmale Strahlengang durch die Leber gewählt.

#### 4.6 Lungenszintigraphie

Die Perfusion der Lungen wird mit markierten Humanalbuminpartikeln (HAA) oder -mikrosphären untersucht. Nach intravenöser Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$ -HAA oder  $^{99m}\text{Tc}$ -Mikrosphären verschließen die Makroaggregate, deren Durchmesser mit 15 - 40  $\mu\text{m}$  größer als der Kapillardurchmesser ist, vorübergehend einige Lungenkapillaren. Da bei einer Injektion von weniger als 20.000 Partikeln nur eine auf 10.000 Kapillaren kurzfristig verschlossen wird, ist dieser Verschluß hämodynamisch nicht wirksam: der Druck im kleinen Kreislauf steigt nicht an, der Gasaustausch wird nicht behindert. Die regionale Ventilation wird nach Inhalation radioaktiver Edelgase ( $^{127}\text{Xe}$ ,  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{81m}\text{Kr}$ ) oder nach Inhalation mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierter Aerosole oder Kohlepartikel (Technegas) untersucht.

Bei der Perfusionsszintigraphie werden dem auf dem Rücken liegenden Patienten 111 bis 185 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -HAA intravenös injiziert. Nach wenigen Minuten werden Szintigramme von anterior-posterior, posterior-anterior, beiden Seiten und bds. von dorsolateral aufgenommen. Eine Untersuchung in SPECT-Technik ist möglich.

In der Ventilationsszintigraphie atmet der Patient aus einem Spirometer  $^{133}\text{Xe}$  ein, das sich entsprechend den regionalen Ventilationsverhältnissen verteilt. Nach ca. 4 Minuten ist ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Abatmung erreicht. Dann wird die Edelgaszufuhr abgebrochen. Das  $^{133}\text{Xe}$  wird aus der Lunge proportional zum regionalen Gasaustausch in ein Spirometer abgeatmet und in einer Gasfalle gesammelt. Die Aufnahmen erfolgen als Funktionsszintigraphie mit einer Bildfrequenz von 1/10 Sekunden, später als statisches planares Szintigramm.

In der Inhalationsszintigraphie wird der Atemluft des Patienten ein mit  $^{99m}\text{Tc}$  markiertes Aerosol oder kleinste mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierte Kohlepartikel (Technegas) zugesetzt. Die Szintigramme werden wie bei der Perfusionsszintigraphie durchgeführt.

Die häufigste Anwendung erfolgt zum Nachweis einer Lungenembolie: dann finden sich segmental angeordnete Perfusionsausfälle ohne röntgenologisches Korrelat! Das Thoraxröntgenbild muß bei der Beurteilung des Perfusionsszintigrammes vorliegen, damit andere Ursachen der Minderperfusion (z.B. Tumorkompression oder -Invasion, Minderbelüftung) von Pulmonalarterien erkannt werden.

Der Nachweis einer Lungenembolie gilt als gesichert, wenn in dem im Perfusionsszintigramm nachgewiesenen segmentalen Perfusionsdefekte die Ventilation erhalten ist. (Schümchen C. 1998; Stein P. D., Relyea B., Gottschalk A. 1996).

Die Diagnose der Lungenembolie wurde mit der Perfusionsszintigraphie in Korrelation mit dem Röntgenthorax gestellt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Allgemeine Angaben

In diese prospektive Studie wurden alle Patienten ( $n = 211$ ) aufgenommen, bei denen in der Zeit von Oktober 1996 bis November 1998 im Ultraschalllabor der Universitätsklinik Marburg in der Sonographie eine tiefe Beinvenenthrombose nachgewiesen wurde.

Das durchschnittliche Lebensalter zum Zeitpunkt der Sonographieuntersuchung betrug 63,2 Jahre (Standardabweichung: 15,1). Der jüngste Patient war 17, der Älteste 92 Jahre. Weiblichen Geschlechts waren  $n = 97$  (46%) Patienten und männlichen Geschlechts  $n = 114$  (54%) Patienten.

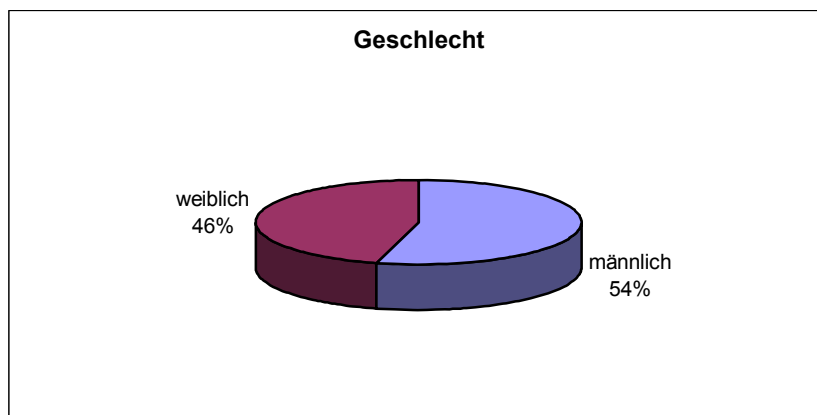


Abbildung 14: Geschlechterverteilung des Studienkollektivs ( $n = 211$ )

#### 5.1.1 Aufteilung der Kategorien

Alle Patienten ( $n = 211$ ) wurden den Kategorien (A, B, C) zugeordnet. In die Kategorie A  $n = 124$  (58,8%), in die Kategorie B  $n = 56$  (26,5%) und in die Kategorie C  $n = 31$  (14,7%) Patienten.

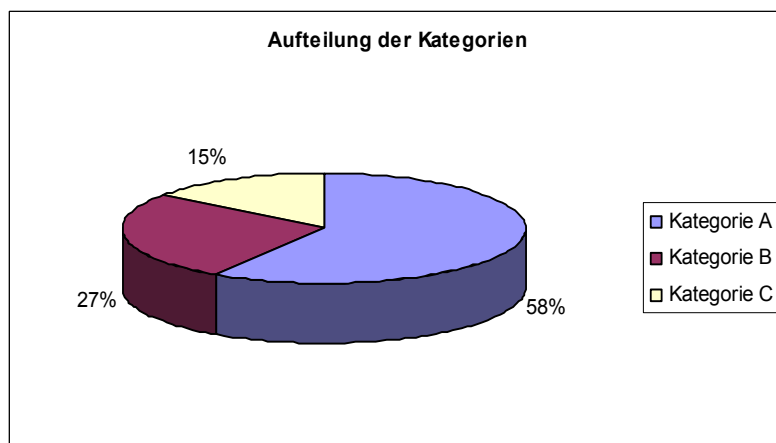


Abbildung 15: Aufteilung des Studienkollektivs ( $n = 211$ ) in die Kategorien A ( $n = 124$ ), B ( $n = 56$ ), C ( $n = 31$ )

### 5.1.2 Perfusionsszintigraphie

Vom gesamten Patientenkollektiv  $n = 211$  wurden bei  $n = 146$  Patienten eine Lungenperfusionsszintigraphie zum Ausschluß oder Nachweis einer LE durchgeführt.

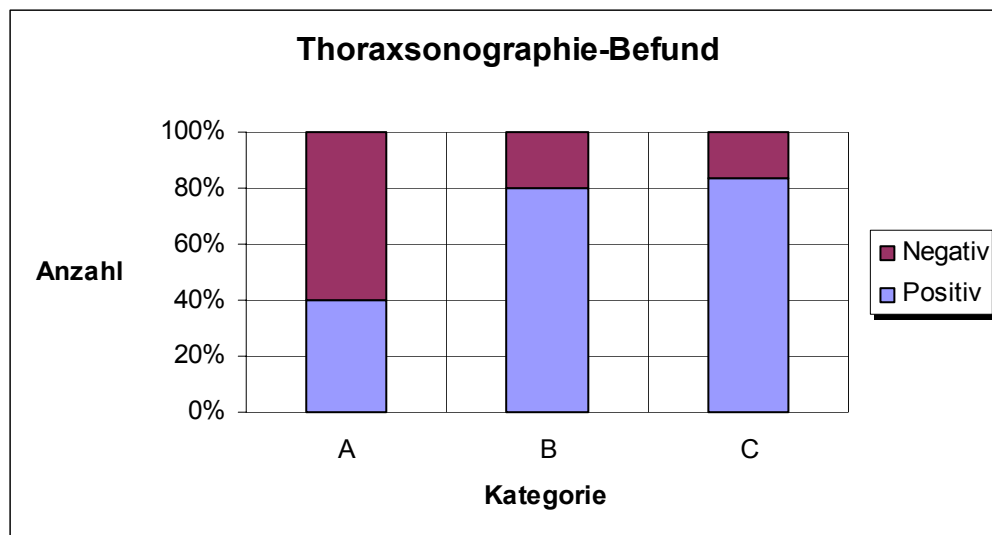
Bei den Patienten in der Kategorie A ( $n = 124$ ) wurde bei  $n = 69$  (55,6%) eine Szintigraphie durchgeführt. Bei  $n = 44$  (35,5%) wurde keine Szintigraphie durchgeführt. Bei  $n = 11$  Patienten liegen keine Angaben vor. Einen positiven Befund hatten  $n = 23$  (33,3%). Negativ waren  $n = 46$  (66,7%).

In der Kategorie B ( $n = 56$ ) wurde bei  $n = 52$  (92,9%) eine Szintigraphie durchgeführt, von denen bei  $n = 34$  (65,4%) einen positiven Befund hatten und  $n = 18$  (34,6%) Patienten einen negativen Befund. Keine Angaben liegen bei  $n = 4$  Patienten vor.

In der Kategorie C ( $n = 31$ ) wurde bei  $n = 25$  (80,6%) eine Perfusionsszintigraphie durchgeführt. Ein positives Ergebnis hatten  $n = 24$  (96%) Patienten. Bei  $n = 3$  Patienten wurde keine Szintigraphie durchgeführt, bei  $n = 3$  Patienten liegen keine Angaben vor.

### 5.1.3 Thoraxsonographie-Befund

Bei den Patienten der Kategorie A hatten  $n = 50$  (40,3%) Patienten pleurale Defekte in der Sonographie,  $n = 74$  (59,7%) hatten keine Defekte. In der Kategorie B hatten  $n = 45$  (80,4%) Patienten pleurale Defekte und  $n = 11$  (19,6%) keine. In der Kategorie C hatten  $n = 26$  (83,9%) Patienten pleurale Defekte und  $n = 5$  (16,1%) Patienten keine. Zusammenfassend diagnostizierte der Untersucher in den Kategorien B und C in 82 % der Fälle pleurale Defekte.

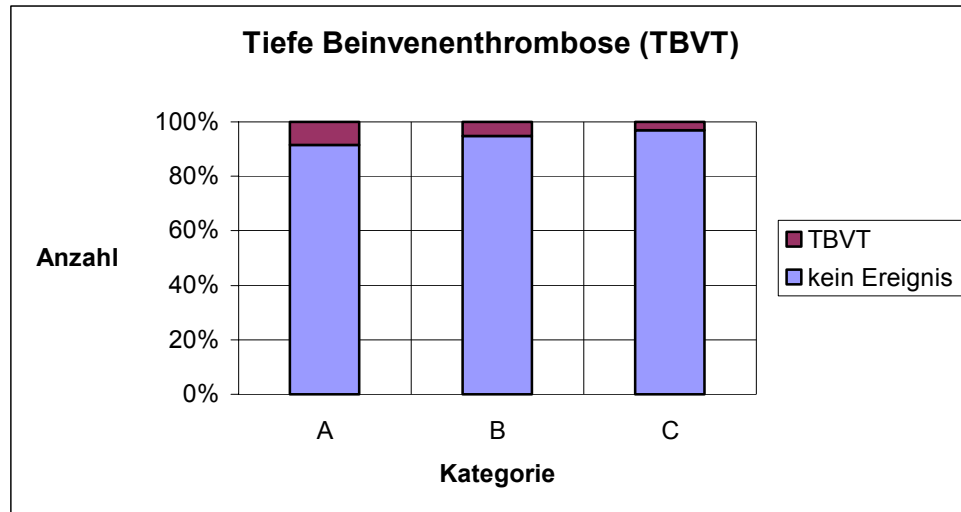


**Abbildung 16:** Häufigkeit pleuraler Defekte in der Sonographie in den einzelnen Kategorien; A (ohne klinische Symptomatik für eine LE):  $n = 50$  (40,3%) von 124; B (mit klinischer Symptomatik für eine LE):  $n = 45$  (80,4%) von 56; C (mit klinischer Symptomatik für eine LE und Aufnahme auf eine Intensivstation):  $n = 26$  (83,9%) von 31 Patienten

## 5.2 Nachbeobachtungszeit

### 5.2.1 erneutes thrombotisches Ereignis

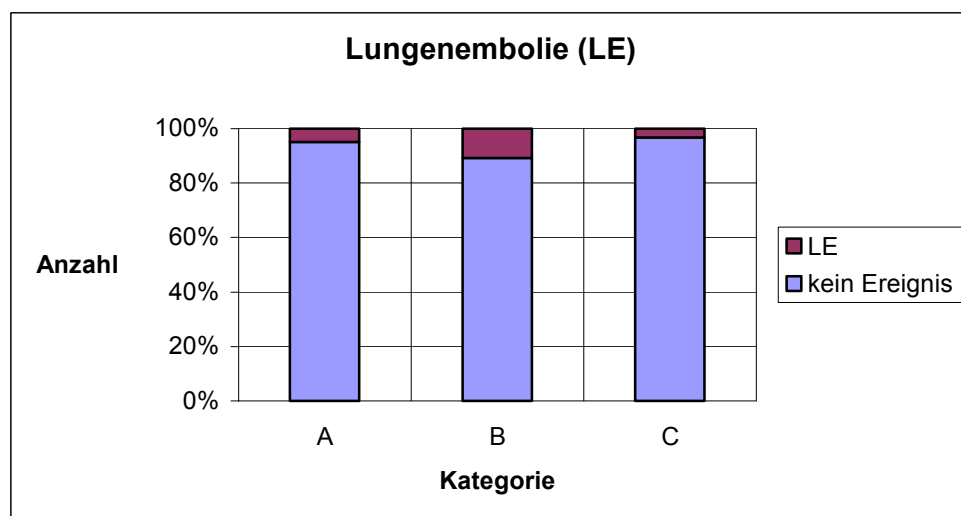
In der gesamten Nachbeobachtungszeit traten bei  $n = 15$  (7,1 %) von 211 Patienten im Patientenkollektiv eine Rezidivthrombose auf. Bezogen auf die einzelnen Kategorien waren das in der Kategorie A: 11 (8,9%), B: 3 (5,4%) und C: 1 (3,2%).



**Abbildung 17:** Häufigkeiten einer tiefen Rezidiv-Beinvenenthrombose (TBVT) in der Nachbeobachtungszeit in den Kategorien A:  $n = 11$  (8,9%) von 124, B:  $n = 3$  (5,4%) von 56; C:  $n = 1$  (3,2%) von 31 Patienten

### 5.2.2 erneutes embolisches Ereignis

$n = 13$  (6,2%) von 211 Patienten entwickelten eine Lungenembolie in der Nachbeobachtungszeit. Kat A: 6 (4,8%); B: 6 (10,7%); C: 1 (3,2%)



**Abbildung 18:** Häufigkeiten einer LE in der Nachbeobachtungszeit in den Kategorien A:  $n = 6$  (4,8%) von 124, B:  $n = 6$  (10,7%) von 56; C:  $n = 1$  (3,2%) von 31 Patienten

### 5.2.3 Todesursachen der Patienten

Von n = 211 Studienpatienten starben n = 66 (31,3 %) Patienten in der mittleren Nachbeobachtungszeit von 36,3 Monaten. In der Gruppe A starben n = 39 (31,5 %) von 124, in der Gruppe B n = 19 (34 %) von 56 und in der Gruppe C n = 8 (25,8 %) von 31 Patienten. Die meisten Patienten, n = 39 (59,1%) von 66, starben in der Kategorie A.

Ursachen	Kat. A (%) n = 124	Kat. B (%) n = 56	Kat. C (%) n = 31	gesamt
Tumor	23 (59%)	8 (42,1%)	2 (25%)	<b>33</b>
Herzinfarkt	2 (5,1%)	2 (10,5%)	1 (12,5%)	<b>5</b>
Lungenembolie	2 (5,1%)	5 (26,3%)	1 (12,5%)	<b>8</b>
Sonstiges	12 (30,8%)	4 (21,1%)	4 (50%)	<b>20</b>
<b>Verstorbene gesamt</b>	<b>39</b>	<b>19</b>	<b>8</b>	<b>66</b>

**Tabelle 8:** Todesursachen und ihre Häufigkeit, angegeben in (%), bezogen auf die Anzahl der Verstorbenen in der jeweiligen Kategorie

Die **Tabelle 8** verdeutlicht, daß die häufigste Todesursache mit jeweils 59 % in der Kategorie A, mit 42,1 % in der Kategorie B und mit 25 % in der Kategorie C, die Tumorerkrankung war.

Insgesamt starben n = 8 (3,8%) von n = 211 Patienten im gesamten Patientenkollektiv an einer Lungenembolie. Mit n = 8 (12%) von 66 Verstorbenen eine relativ häufige Ursache, wobei ein Patient nicht regelrecht mit Antikoagulation nachbehandelt wurde.

Folgende Tabelle (**Tabelle 9**) soll die Häufigkeit und Anzahl der Todesursachen bei Patienten mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie aufzeigen:

Ursachen	Defekt	Kein Defekt	gesamt
Tumor	18 (39,1)	15 (50)	<b>33</b>
Herzinfarkt	2 (4,3)	3 (10)	<b>5</b>
Lungenembolie	6 (13)	2 (6,7)	<b>8</b>
Sonstiges	10 (21,7)	10 (33,3)	<b>20</b>
<b>gesamt</b>	<b>46</b>	<b>30</b>	<b>66</b>

**Tabelle 9:** Todesursachen des Patientenkollektivs n = 211 Patienten (n = 66 Verstorbene) mit und ohne pleuraler Defekte bei der Thoraxsonographie. Die Häufigkeitsangaben, angegeben in (%), beziehen sich jeweils auf die Verstorbenen in der Gruppe mit und ohne Defekte

Im Vergleich der Patientengruppen mit und ohne pleuraler Defekte in der Sonographie waren die häufigsten Todesursachen für Patienten mit positivem Befund die Tumorerkrankung und die LE. Immerhin 6 (13%) Patienten mit pleuralen Defekten starben an einer Rezidivembolie. In der Gruppe der Patienten mit negativem Befund war die häufigste Todesursache die Tumorerkrankung gefolgt von der KHK. Hier starben nur 2 (6,7%) der Patienten an einer LE. Die Tabelle verdeutlicht, daß die LE doppelt so häufig die Todesursache bei Patienten mit positivem Befund in der Sonographie war als bei Patienten mit negativem Befund.

#### 5.2.4 Mittlere Überlebenszeiten in Tabellen und als Überlebenskurven

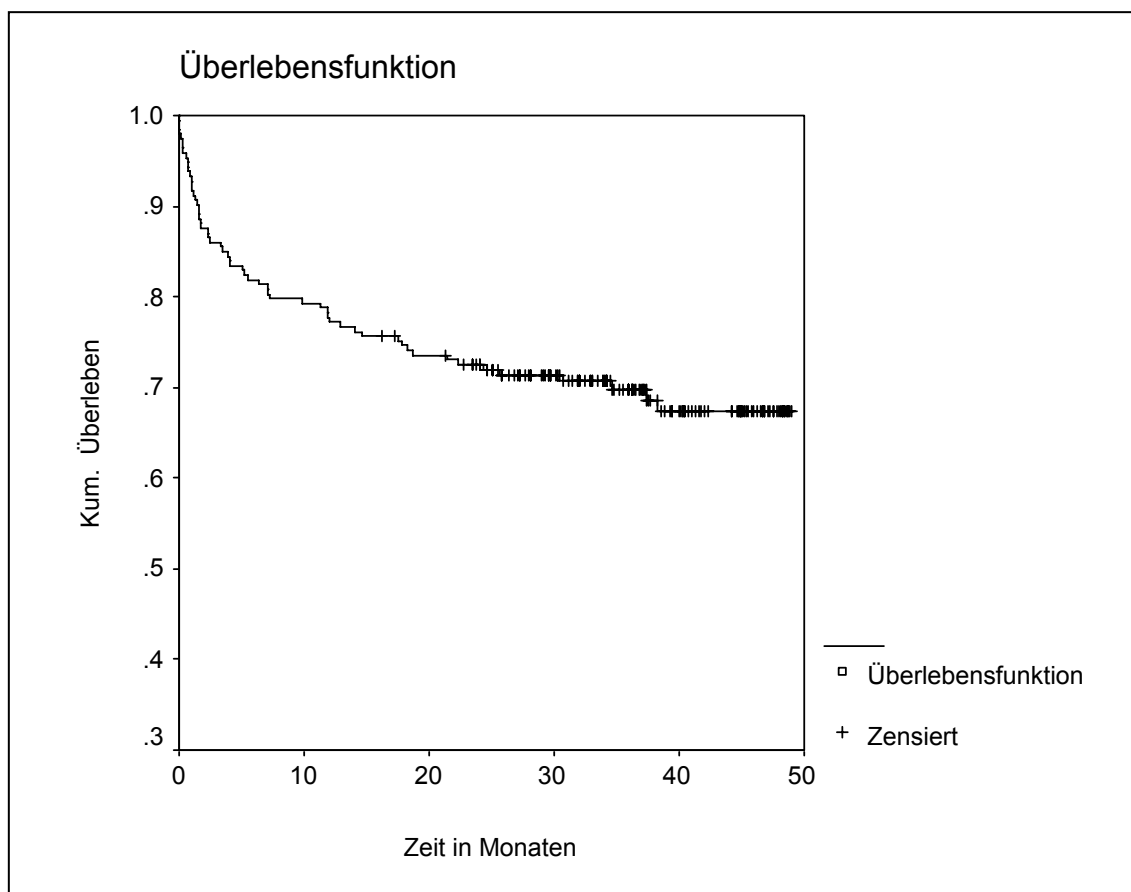
Die folgenden Tabellen sollen die mittleren Überlebenszeiten und die 1 Jahres-Mortalität der jeweiligen untersuchten Patienten-Gruppe oder Kollektive nach Kaplan-Meier-Analyse verdeutlichen.

Die jeweils folgenden Graphiken zeigen Diagramme über den Verlauf und Vergleich der jeweiligen Patientenkollektive in Form einer Überlebenskurve, aufgetragen auf ein x/y Diagramm, wobei die y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit in % und die x-Achse die Zeit in Monaten angibt.

##### 5.2.4.1 Überlebenszeit (ÜZ) des gesamten Studienkollektivs

Gruppe	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
alle	36	21%

**Tabelle 10:** Mittlere Überlebenszeit aller Patienten (n = 211) in Monaten

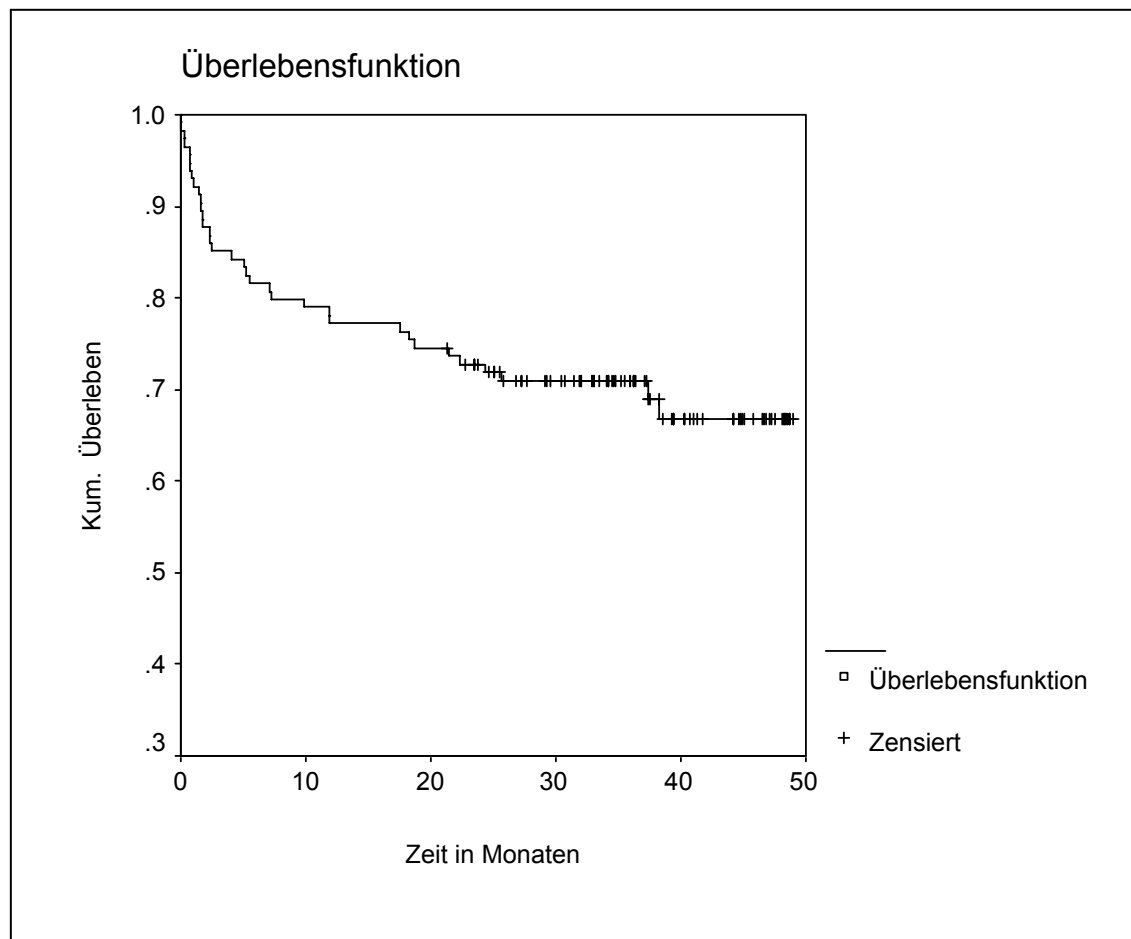


**Abbildung 19:** Überlebenskurve des gesamten Studienkollektivs (n = 211). Die mittlere Überlebenszeit betrug 36 Monate mit einer 1 Jahres-Mortalität von 21 %, 2 Jahres-Mortalität von 27 %, 3 Jahres-Mortalität von 30 % und eine 4 Jahres-Mortalität von 32 % (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

## 5.2.4.2 Überlebenszeit in der Kategorie A

Gruppe	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
Kategorie A	36	23%

Tabelle 11: Mittlere Überlebenszeit in Monaten der Kategorie A (n = 124)



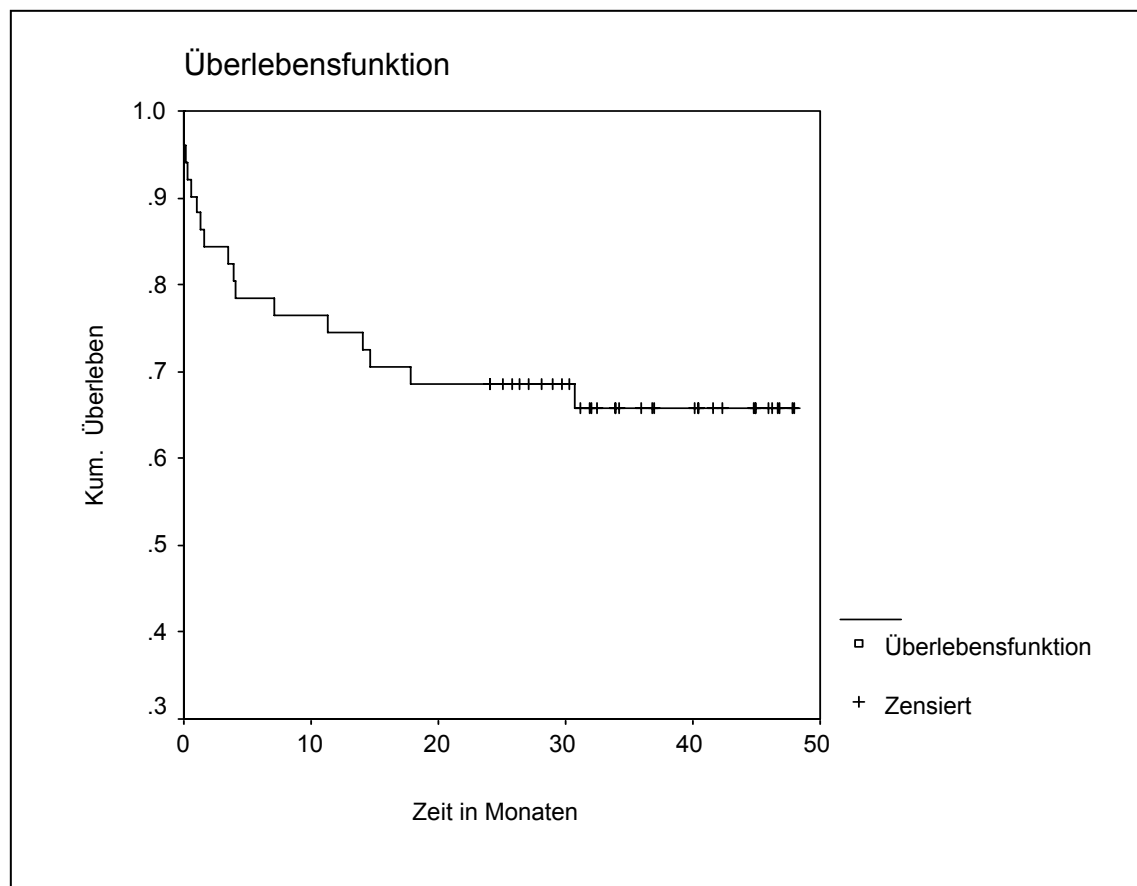
**Abbildung 20:** Überlebenskurve der Patienten in der Kategorie A (n = 124). Die mittlere Überlebenszeit betrug 36 Monate mit einer 1 Jahres-Mortalität von 23%, 2 Jahres-Mortalität von 27 %, 3 Jahres-Mortalität von 29 % und einer 4 Jahres-Mortalität von 34 % (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))



## 5.2.4.3 Überlebenszeit in der Kategorie B

Gruppe	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
Kategorie B	34	26%

Tabelle 12: Mittlere Überlebenszeit in Monaten der Kategorie B (n = 56)

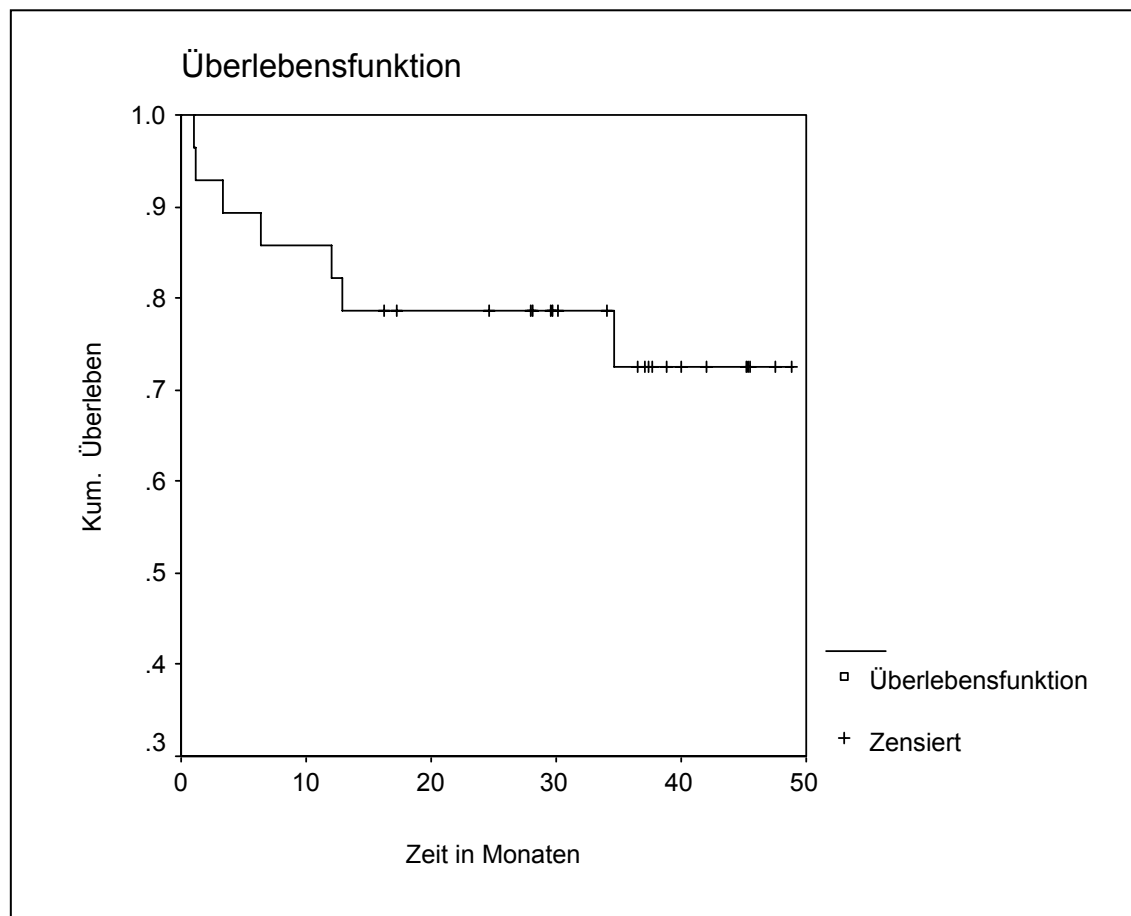


**Abbildung 21:** Überlebenskurve in der Kategorie B (n = 56). Die mittlere Überlebenszeit betrug 34 Monate mit einer 1 Jahres-Mortalität von 26%, 2 Jahres-Mortalität von 31 %, 3 und 4 Jahres-Mortalität von 34 % (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

## 5.2.4.4 Überlebenszeit in der Kategorie C

Gruppe	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
Kategorie C	39	18%

Tabelle 13: Mittlere Überlebenszeit in Monaten in der Kategorie C (n = 31)

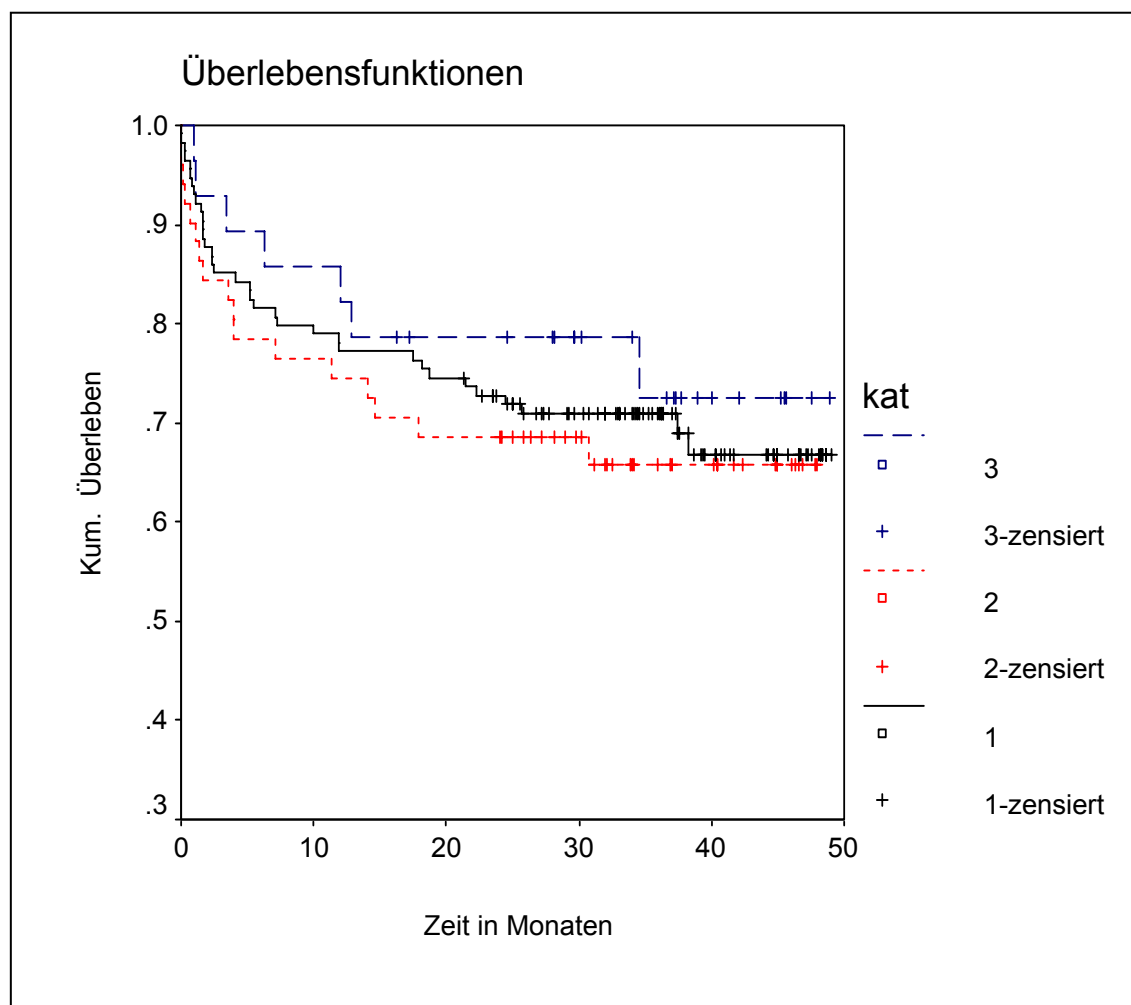


**Abbildung 22:** Überlebenskurve der Patienten in der Kategorie C (n = 31). Die mittlere ÜZ betrug 39 Monate mit einer 1 Jahres-Mortalität von 18 %, 2 Jahres-Mortalität von 22 % und einer 3 und 4 Jahres-Mortalität von 28 % (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

## 5.2.4.5 Überlebenszeit der Kategorien (A,B,C) im Vergleich

Gruppe	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
Kategorie A	36	23%
Kategorie B	34	26%
Kategorie C	39	18%

**Tabelle 14:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten der Kategorien A (n = 124), B (n = 56), C (n = 31)

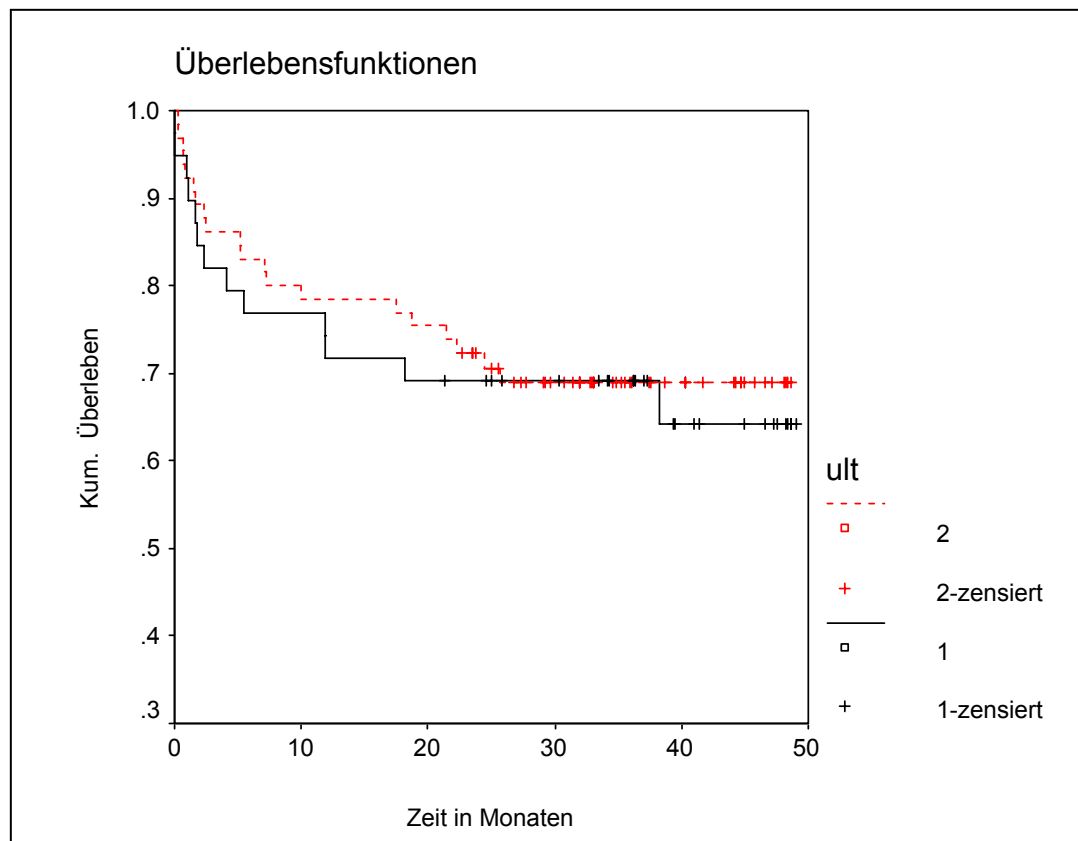


**Abbildung 23:** Überlebenskurven der einzelnen Patienten-Kategorien im Vergleich (A: n = 124; B: n = 56; C: n = 31); Signifikanz: p = 0,703; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

#### 5.2.4.6 Vergleich der ÜZ zwischen Patienten mit und ohne pleuraler Defekte in der Sonographie in der Kategorie A

Kategorie A	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
positiv	34	24%
negativ	36	22%

**Tabelle 15:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Sonographie-Befund in der Kategorie A (n = 124),

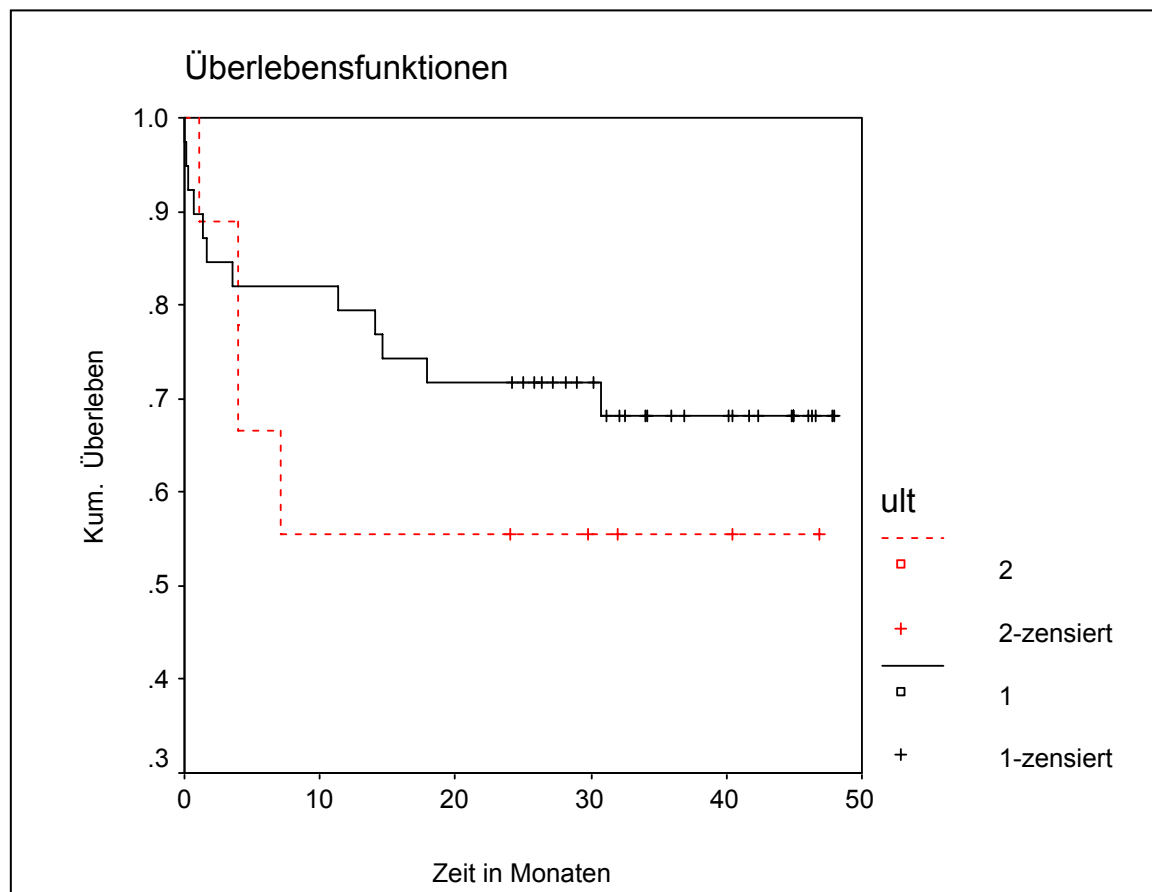


**Abbildung 24:** Überlebenskurven der Patienten in der Kategorie A in Abhängigkeit vom Sonographie-Befund (positiv: n = 50; negativ: n = 74). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit positivem Befund in der Thoraxsonographie betrug 34 Monate, dies entspricht einer 1 Jahres-Mortalität von 24 %, 2 und 3 Jahres-Mortalität von 31 % und einer 4 Jahres-Mortalität von 35 %. Bei den Patienten mit negativem Befund betrug die mittlere Überlebenszeit 36 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 22 %, 2 Jahres-Mortalität 27 % und die 3 und 4 Jahres-Mortalität 31 %. Signifikanz-Berechnung p= 0,7581; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

### 5.2.4.7 Vergleich der ÜZ zwischen Patienten mit und ohne pleuraler Defekte in der Sonographie in der Kategorie B

Kategorie B	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
positiv	36	21%
negativ	28	45%

**Tabelle 16:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Sonographie-Befund in der Kategorie B (n = 56)

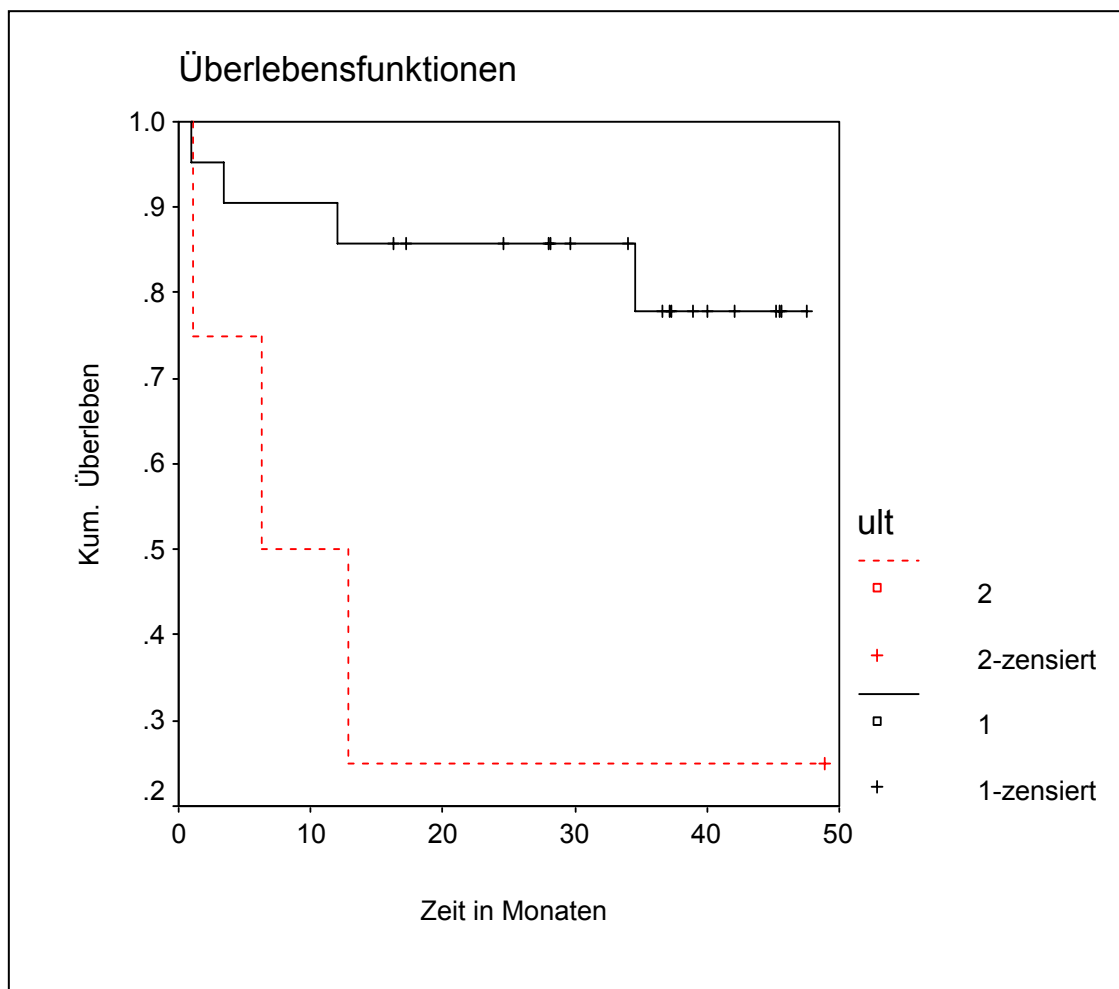


**Abbildung 25:** Überlebenskurven der Patienten in der Kategorie B in Abhängigkeit vom Sonographie-Befund (positiv: n = 45; negativ: n = 11). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit positivem Befund in der Thoraxsonographie betrug 36 Monate, dies entspricht einer 1 Jahres-Mortalität von 21%, 2 Jahres-Mortalität von 28 %, 3 und 4 Jahres-Mortalität von 32 %. Bei den Patienten mit negativem Befund betrug die mittlere Überlebenszeit 28 Monate, die 1, 2, 3 und 4 Jahres-Mortalität 45 %. Signifikanz:  $p = 0,4209$ ; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

#### 5.2.4.8 Vergleich der ÜZ zwischen Patienten mit und ohne pleuraler Defekte in der Sonographie in der Kategorie C

Kategorie C	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
positiv	40	14%
negativ	17	50%

**Tabelle 17:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Sonographie-Befund in der Kategorie C (n = 31)



**Abbildung 26:** Überlebenskurven der Patienten in der Kategorie C in Abhängigkeit vom Sonographie-Befund (positiv: n = 26; negativ: n = 5). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit positivem Befund in der Thoraxsonographie betrug 40 Monate, dies entspricht einer 1 und 2 Jahres-Mortalität von 14%, 3 und 4 Jahres-Mortalität von 22 %. Bei den Patienten mit negativem Befund betrug die mittlere Überlebenszeit 17 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 50%, die 2, 3 und 4 Jahres-Mortalität 75 %. Signifikanz: p = 0,145; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

#### 5.2.4.9 Übersicht der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse

Das gesamte Patientenkollektiv ( $n = 211$ ) hatte insgesamt eine durchschnittliche Überlebenszeit von 36 Monaten nach der Kaplan-Meier-Analyse. Nach einem Jahr verstarben 21 % aller Patienten. Die mittlere Überlebenszeit für Patienten in der Kategorie A betrug 36 Monate, für die Patienten in der Kategorie B 34 und für die Kategorie C 39 Monate. Die Berechnung der Signifikanz ergab mit  $p = 0,7030$  kein signifikantes Ergebnis.

Nach einem Jahr verstarben 21 % aller Patienten des Gesamtkollektivs. Aufgeteilt auf alle Patienten-Kategorien betrug die 1 Jahres-Mortalität in der Kategorie A 23%, in der Kategorie B 26% und in der Kategorie C 18%.

Für die Patienten in der Kategorie A mit positivem Sonographiebefund betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 34, für Patienten mit negativem Befund 36 Monate. Mit  $p = 0,7581$  im Log-Rank-Test bedeutete dies kein signifikantes Ergebnis. Die 1 Jahres-Mortalität bei Patienten mit pleuralen Defekten betrug 24% und ohne Defekte 22%.

Die Berechnung der durchschnittlichen Überlebenszeiten für Patienten in der Kategorie B war bei Patienten mit pleuralen Defekten in der Thoraxsonographie mit 36 Monaten länger als bei Patienten ohne pleuralen Defekt (28 Monate). In der Kategorie C war die durchschnittliche Überlebenszeit bei Patienten mit pleuralen Defekten mit 40 Monaten im Vergleich zu 17 Monaten bei Patienten ohne Defekt auch länger. Die Signifikanzberechnungen für die Kategorie B mit  $p = 0,4209$  und für C mit  $p = 0,0145$  war nicht signifikant. Hier betrug die 1 Jahres-Mortalität 21% bei Patienten mit pleuralen Defekten und 45% ohne Defekt (Kategorie B). In der Kategorie C betrug sie 14% mit pleuralen Defekten und 50% ohne Defekte.

### 5.3 Antikoagulation

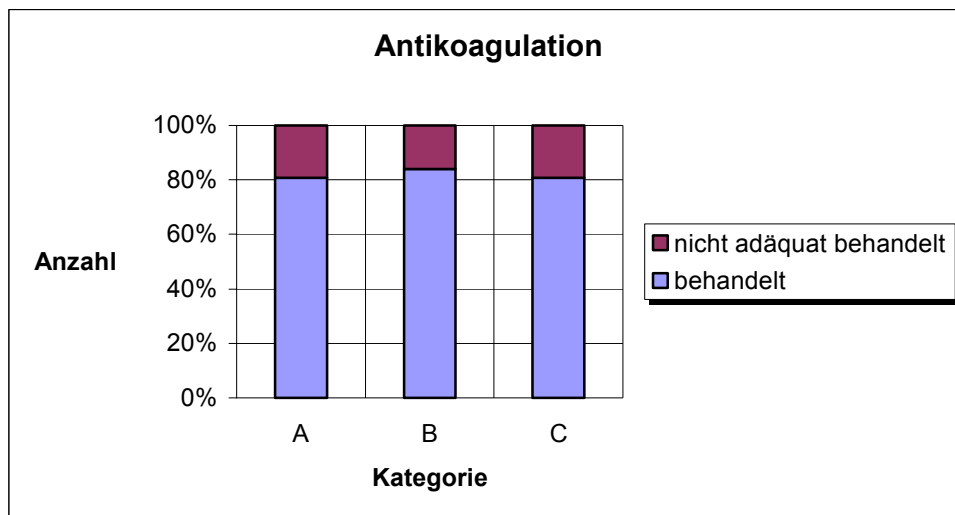
#### 5.3.1 Nicht adäquat nachbehandelte Patienten

Vom gesamten Patientenkollektiv  $n = 211$  Patienten wurden 39 (21,9%) Patienten in der Nachbeobachtungszeit nicht ausreichend nach den Leitlinien (**s. Tabelle 5 auf S.14**) antikoaguliert.

In der **Kategorie A** wurde bei  $n = 24$  (19,4%) nicht entsprechend der Leitlinien adäquat antikoaguliert. 17 Patienten (70,8 %) verstarben.

In der **Kategorie B** wurden 9 (16,1%) von  $n = 56$  Patienten nicht adäquat nachbehandelt.

In der **Kategorie C** wurden 6 (19,4%) von  $n = 31$  Patienten nicht adäquat nachbehandelt



**Abbildung 27:** Häufigkeit einer nicht adäquat durchgeführten Antikoagulation bei  $n = 39$  Patienten. In der Kategorie A waren das  $n = 24$  (19,4%) von 124 Patienten, in der Kategorie B  $n = 9$  (16,1%) von 56 und in der Kategorie C  $n = 6$  (19,4%) von 31 Patienten

Folgende Tabelle (**Tabelle 18**) soll die Gründe einer nicht erfolgten Behandlung mit Antikoagulantien aufzeigen. 64% von  $n = 39$  Patienten erhielten keine antikoagulative Nachbehandlung. 25% wurden mit ASS nachbehandelt.

	Kat. A n= 124	Kat. B n= 56	Kat. C n= 31	gesamt
keine Medikation	15 (12%)	7 (12,5%)	3 (9,7%)	<b>25 (64,1%)</b>
Therapie mit ASS	5 (4%)	2 (3,6%)	3 (9,7%)	<b>10 (25,6%)</b>
abgelehnt	4 (3,2%)	0	0	<b>4 (10,2%)</b>
<b>gesamt</b>	<b>24</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>39</b>

**Tabelle 18:**  $n = 39$  Patienten wurden nicht entsprechend den Leitlinien einer adäquaten Antikoagulation (keine Medikation, ASS-Behandlung) nach einem thromboembolischen Ereignis nachbehandelt. Bei  $n = 4$  Patienten wurde auf eine antikoagulative Behandlung wegen eines fortgeschrittenen Tumorleidens verzichtet. Die Häufigkeiten, angegeben in (%), beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl in den jeweiligen Kategorien

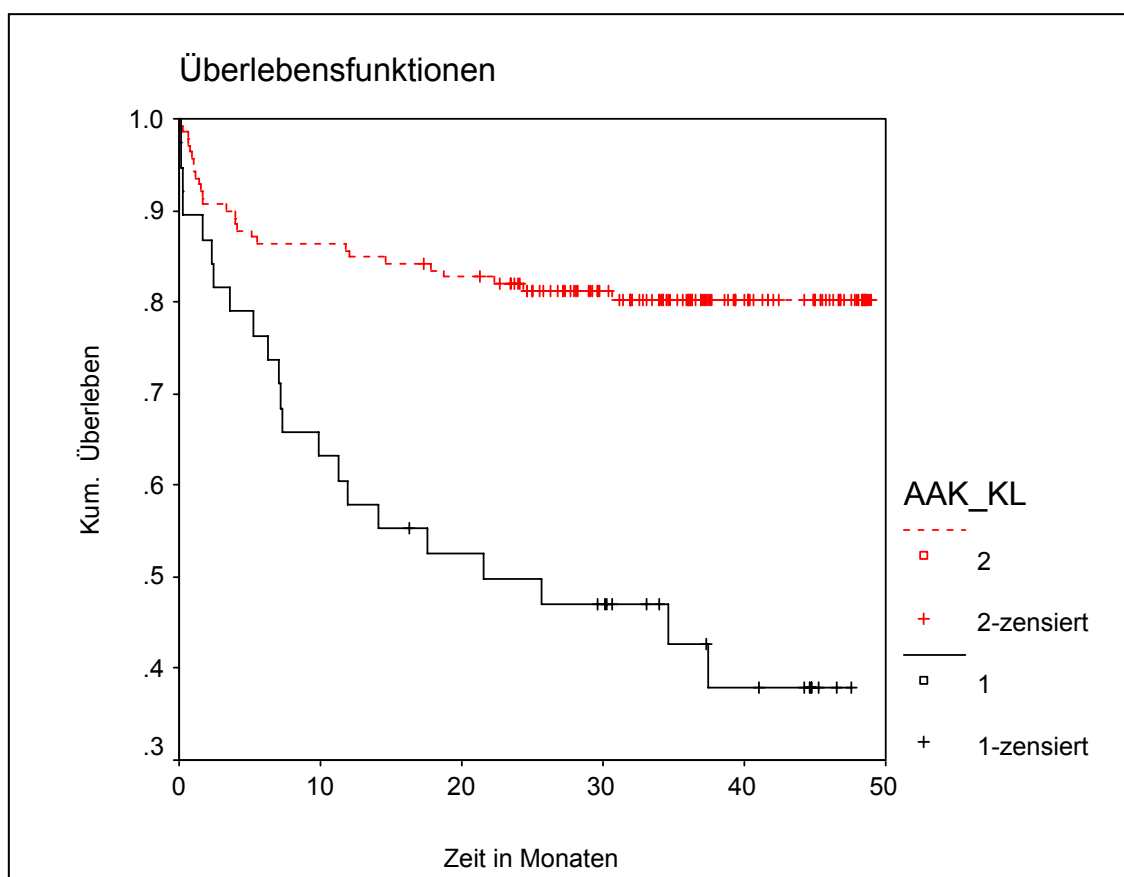


### 5.3.2 Vergleich der ÜZ zwischen Patienten mit und ohne Antikoagulation im gesamten Studienkollektiv und in den Kategorien in der Nachbeobachtungszeit

#### 5.3.2.1 ÜZ des gesamten Patientenkollektivs mit und ohne Antikoagulation

Gesamt	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
keine	25	40%
Antikoagulation	41	14%

**Tabelle 19:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit einer erfolgten und unterlassenen Antikoagulantien-therapie des gesamten Patientenkollektivs (n = 211)

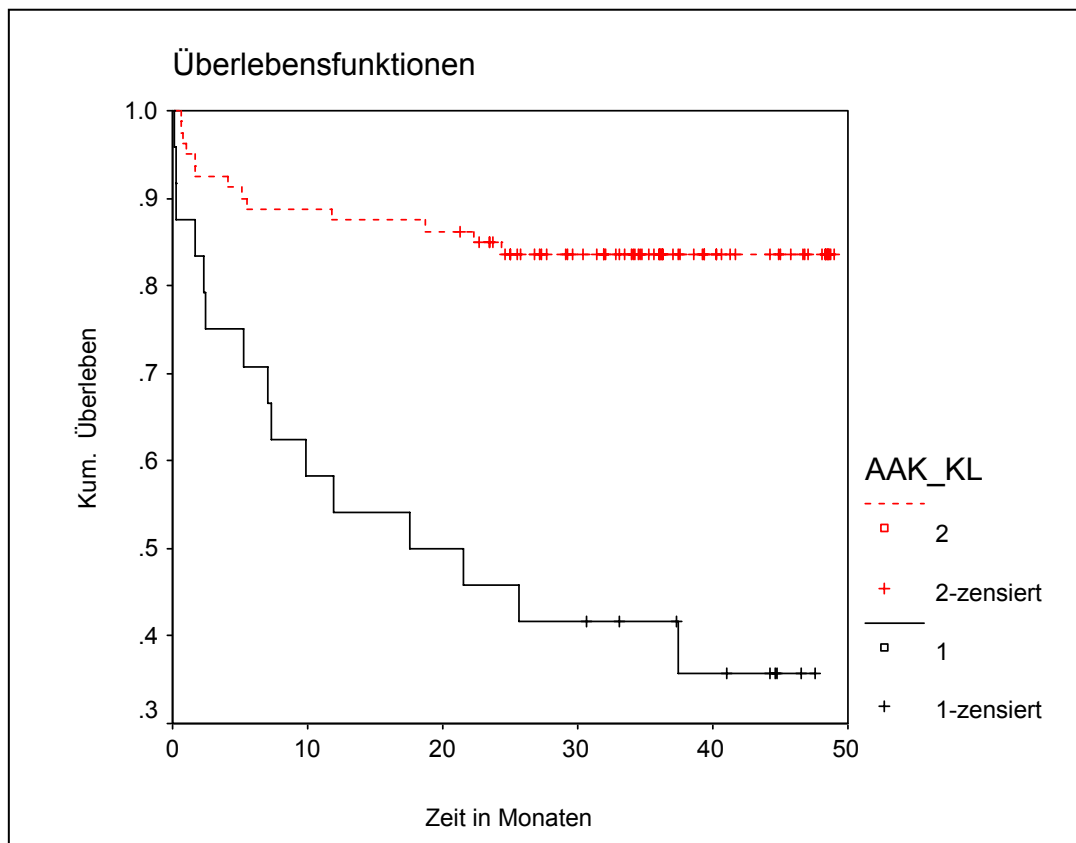


**Abbildung 28:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit einer erfolgten und unterlassenen Antikoagulantien-Behandlung (keine: n = 39). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Antikoagulation betrug 41 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 14%, die 2 Jahres-Mortalität 18 % und die 3 und 4 Jahres-Mortalität 20 %. Bei den Patienten ohne Medikation betrug die mittlere ÜZ 25 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 40%, die 2 Jahres-Mortalität 50 %, die 3 Jahres-Mortalität 57% und die 4 Jahres-Mortalität 61 %. Signifikanz:  $p < 0,00001$ ; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

## 5.3.2.2 ÜZ in der Kategorie A mit und ohne Antikoagulation

Kategorie A	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
keine	24	42%
Antikoagulation	42	11%

**Tabelle 20:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in der Kategorie A in Abhängigkeit von einer erfolgten/ unterlassenen Antikoagulantientherapie (n = 124)

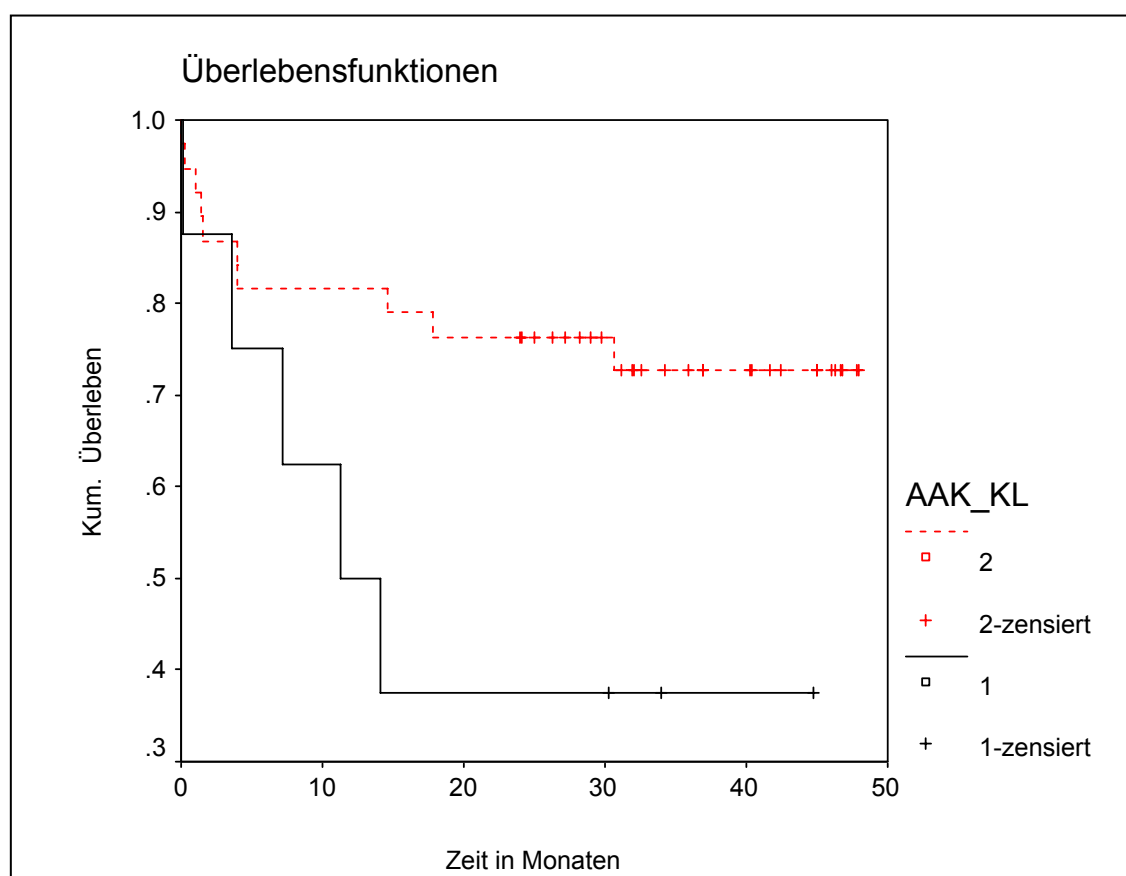


**Abbildung 29:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit einer erfolgten/unterlassenen Antikoagulation-Behandlung (keine: n = 24). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Antikoagulation betrug 42 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 11%, die 2 Jahres-Mortalität 15% und die 3 und 4 Jahres-Mortalität 17%. Bei den Patienten ohne Medikation betrug die mittlere ÜZ 24 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 42%, die 2 Jahres-Mortalität 53 %, die 3 Jahres-Mortalität 58% und die 4 Jahres-Mortalität 63%. Signifikanz:  $p < 0,00001$ ; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

## 5.3.2.3 ÜZ in der Kategorie B mit und ohne Antikoagulation

Kategorie B	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
keine	21	50%
Antikoagulation	37	18%

**Tabelle 21:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in der Kategorie B in Abhängigkeit von einer erfolgten/ unterlassenen Antikoagulantientherapie (n = 56)

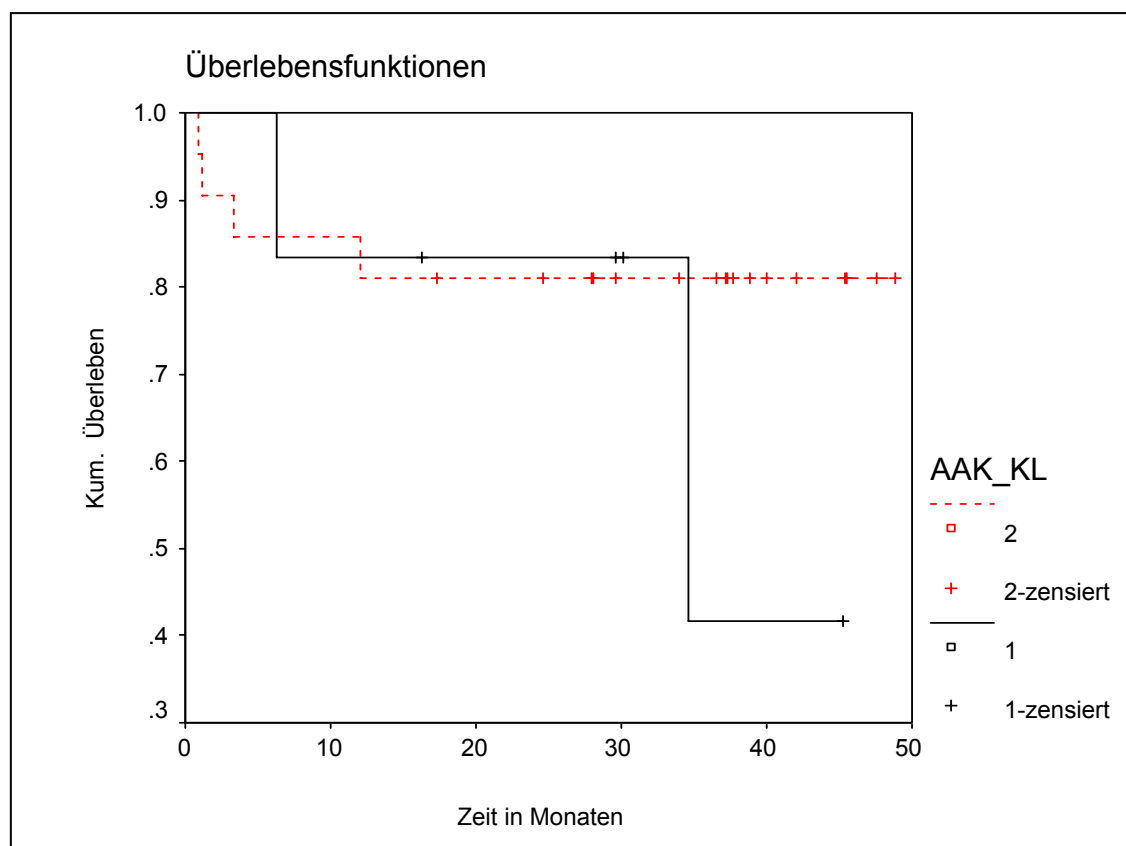


**Abbildung 30:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit einer erfolgten/unterlassenen Antikoagulation -Behandlung (keine: n = 9). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Antikoagulation betrug 37 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 18%, die 2 Jahres-Mortalität 23%, die 3 und 4 Jahres-Mortalität 27%. Bei den Patienten ohne Medikation betrug die mittlere ÜZ 21 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 50% und die 2,3 und 4 Jahres-Mortalität 62%. Signifikanz: p = 0,379; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

## 5.3.2.4 ÜZ in der Kategorie C mit und ohne Antikoagulation

Kategorie C	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
keine	34	16%
Antikoagulation	40	14%

**Tabelle 22:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten in der Kategorie C in Abhängigkeit von einer erfolgten/ unterlassenen Antikoagulantientherapie (n = 31)



**Abbildung 31:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit einer erfolgten/unterlassenen Antikoagulantien-Behandlung (keine: n = 6). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Antikoagulation betrug 40 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 14% und die 2,3 und 4 Jahres-Mortalität 19%. Bei den Patienten ohne Medikation betrug die mittlere ÜZ 34 Monate, die 1 und 2 Jahres-Mortalität 16%. Signifikanz:  $p = 0,4972$ ; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

#### 5.3.2.5 Übersicht der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse

Ein hochsignifikantes Ergebnis ergab der Vergleich zwischen adäquat antikoagulierten und nicht adäquat antikoagulierten Patienten im gesamten Patientenkollektiv bei  $n = 211$  Patienten. Die therapierten Patienten überlebten nach Berechnung der mittleren Überlebenszeiten mit 41 zu 25 Monaten eindeutig länger. Dieses Ergebnis war mit  $p < 0,00001$  hochsignifikant. Die Mortalität betrug nach einem Jahr 40% bei nicht behandelten Patienten und 14% bei behandelten Patienten.

Der Unterschied der mittleren Überlebenszeiten bei Patienten in den verschiedenen Kategorien, ergab in der Kategorie A zwischen korrekt und nicht korrekt antikoagulierten Patienten, daß richtig Antikoagulierte mit 42 zu 24 Monaten länger überlebten. Bei der Berechnung der Signifikanz ergab sich mit  $p < 0,00001$  auch ein hochsignifikantes Ergebnis. Die 1 Jahres-Mortalität der Behandelten betrug 11% und die der ohne adäquater Behandlung 42%.

Bei den Patienten in der Kategorie B mit Antikoagulantientherapie betrug die mittlere Überlebenszeit 37 Monate (1 Jahres-Mortalität: 18%) im Vergleich ohne regelrechter Therapie 21 Monate (1 Jahres-Mortalität: 50%). Der Unterschied war mit  $p = 0,0379$  statistisch signifikant.

In der Kategorie C überlebten die Patienten mit Antikoagulation 40 Monate, Patienten ohne regelrechter Therapie 34 Monate ( $p = 0,4972$ ). Hier starben im ersten Jahr nach Studienbeginn 14% der Behandelten und 16 % der Unbehandelten.

## 5.4 Risikofaktoren

### 5.4.1 Häufigkeiten von Risikofaktoren

Folgende Tabelle vergleicht die Häufigkeiten der Risikofaktoren (RF) für eine Lungenembolie in den einzelnen Patienten-Kategorien und im gesamten Patientenkollektiv.

	gesamt (%) n=211	Kat. A (%) n=124	Kat. B (%) n=56	Kat. C (%) n=31
Trauma/OP	52 (24,6%)	29 (23,4%)	15 (26,8%)	8 (25,8%)
Immobilisation	47 (22,8%)	30 (24,2%)	7 (12,5%)	10 (32,3%)
KHK	37 (17,5%)	14 (11,3%)	14 (25%)	9 (29%)
Herzinsuffizienz	32 (15,2%)	13 (10,5%)	12 (21,4%)	7 (22,6%)
COPD	39 (18,9%)	18 (14,5%)	13 (23,2%)	8 (25,8%)
Tumor	65 (30,8%)	43 (34,7%)	16 (28,6%)	6 (19,4%)
Infektion	38 (18%)	25 (20,2%)	8 (14,3%)	5 (16,1%)
Gerinnungserkrankung	43 (20,4%)	25 (20,2%)	9 (16,1%)	9 (29%)
frühere Thrombose	45 (21,3%)	22 (17,7%)	13 (23,2%)	10 (32,3%)
frühere Embolie	18 (8,5%)	5 (4%)	7 (12,5%)	6 (19,4%)
Familie	17 (8,1%)	12 (9,7%)	5 (8,9%)	0

**Tabelle 23:** Häufigkeiten von Risikofaktoren (in %) in den jeweiligen Kategorien (A;B;C) sowie im gesamten Patientenkollektiv (n = 211). Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die einzelnen Gruppen.

Im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren war in der Kategorie A und B die Tumorerkrankung und in der Kategorie C „frühere Thrombosen“ und Immobilisation als RF auffallend häufiger als die anderen. Das zeigt, daß bis auf die Tumorerkrankung, als häufigster RF in der Gesamtheit aller Patienten n= 211, sich die anderen RF gleichmäßig auf alle Kategorien verteilen.

### 5.4.2 Gerinnungserkrankungen

Bei n = 43 (20,4%) von n = 211 Patienten bestand eine Gerinnungsstörung. Bei n = 19 (9%) fehlen die Angaben. In der Kategorie A hatten n = 25 (20,2%) eine Gerinnungsstörung, in der Kategorie B n = 9 (16,1%) und in der Kategorie C n = 9 (29%) Patienten.

Von diesen n = 43 Patienten hatten n = 24 (55,8%) Patienten eine Faktor V-Mutation Leiden (Kat A: 18; B:3; C:3), n = 3 (7%) Patienten einen Protein S Mangel ( Kat A:1; B:1; C:1), n = 10 (23,3%) Patienten einen AT III Mangel ( Kat A:3; B:3; C:4), n = 1 (2,3%) Patient in der Gruppe C einen kombinierten Protein S/ und C-Mangel.

Folgende Tabelle (**Tabelle 24**) soll die Anzahl der vorhandenen RF pro Patient für eine thromboembolische Erkrankung am Studieneintritt verdeutlichen.

	gesamt (%) n=211	Kat. A (%) n=124	Kat. B (%) n=56	Kat. C (%) n=31
Kein RF	23 (10,9%)	14 (11,3%)	6 (10,7%)	3 (9,7%)
1-3 RF	177 (83,9%)	104 (83,8%)	47 (83,9%)	26 (83,9%)
> 3 RF	11 (5,2%)	6 (4,8)	3 (5,4)	2 (6,5)
<b>gesamt</b>	<b>211</b>	<b>124</b>	<b>56</b>	<b>31</b>

**Tabelle 24:** Anzahl der RF bei jedem Patienten in den einzelnen Kategorien (A,B und C) und gesamt am Tag des Studieneintritts

Die meisten Patienten hatten 1-3 RF. Ca. 10% der Patienten in den jeweiligen Kategorien hatten keinen RF. Das gesamte Patientenkollektiv hatte zum Studieneintritt mit bis zu drei RF (84%) ein hohes Risiko für eine thromboembolische Erkrankung.

n=50 (40,3%) von 124 Patienten in der Kategorie A (TBVT ohne klinische Symptomatik für LE) hatten pleurale Defekte in der Sonographie.

Folgende Tabelle soll die Häufigkeiten der RF bei Patienten in der Kategorie A mit und ohne pleuraler Defekte zusammenfassen:

Kat. A (%) n=124			
	gesamt	IE +(50)	IE -(74)
Trauma/OP	29	8 (16%)	21 (28,4%)
Immobilisation	30	11 (22%)	19 (25,7%)
KHK	14	5 (10%)	9 (12,2%)
Herzinsuffizienz	13	4 (8%)	9 (12,2%)
COPD	18	7 (14%)	11 (14,9%)
Tumor	43	18 (36%)	25 (33,8%)
Infektion	25	9 (18%)	16 (21,6%)
Gerinnungserkrankung	25	9 (18%)	16 (21,6%)
frühere Thrombose	22	6 (12%)	16 (21,6%)
frühere Embolie	5	1 (2%)	4 (5,4%)
Familie	12	5 (10%)	4(5,4%)

**Tabelle 25:** Häufigkeiten der Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie in der Kategorie A

Alle RF verteilen sich gleichmäßig auf die Patienten mit und ohne pleuraler Defekte in der Kategorie A und haben somit keinen nachweisbaren Einfluß auf einen positiven oder negativen Befund in der Sonographie.

	<b>Kat. A n= 124</b>	<b>IE + n=50</b>	<b>IE – n=74</b>
Kein RF	14 (11,3%)	8 (16%)	6 (8,1%)
1-3 RF	104 (83,9%)	41 (82%)	64 (86,5%)
> 3 RF	6 (4,8%)	1 (2%)	4 (5,4%)
<b>gesamt</b>	<b>124</b>	<b>50</b>	<b>74</b>

**Tabelle 26:** Patienten der Kategorie A mit Anzahl der RF bei Diagnosestellung einer LE

Auch die Tabelle verdeutlicht, daß über 80% der Patienten in der Kategorie A mehrere RF für eine thromboembolische Erkrankung und keinen nachweisbaren Einfluß auf einen positiven oder negativen Befund in der Sonographie hatten. Immerhin 16% der Patienten in der Kategorie A, mit positivem Befund, hatten keinen RF.

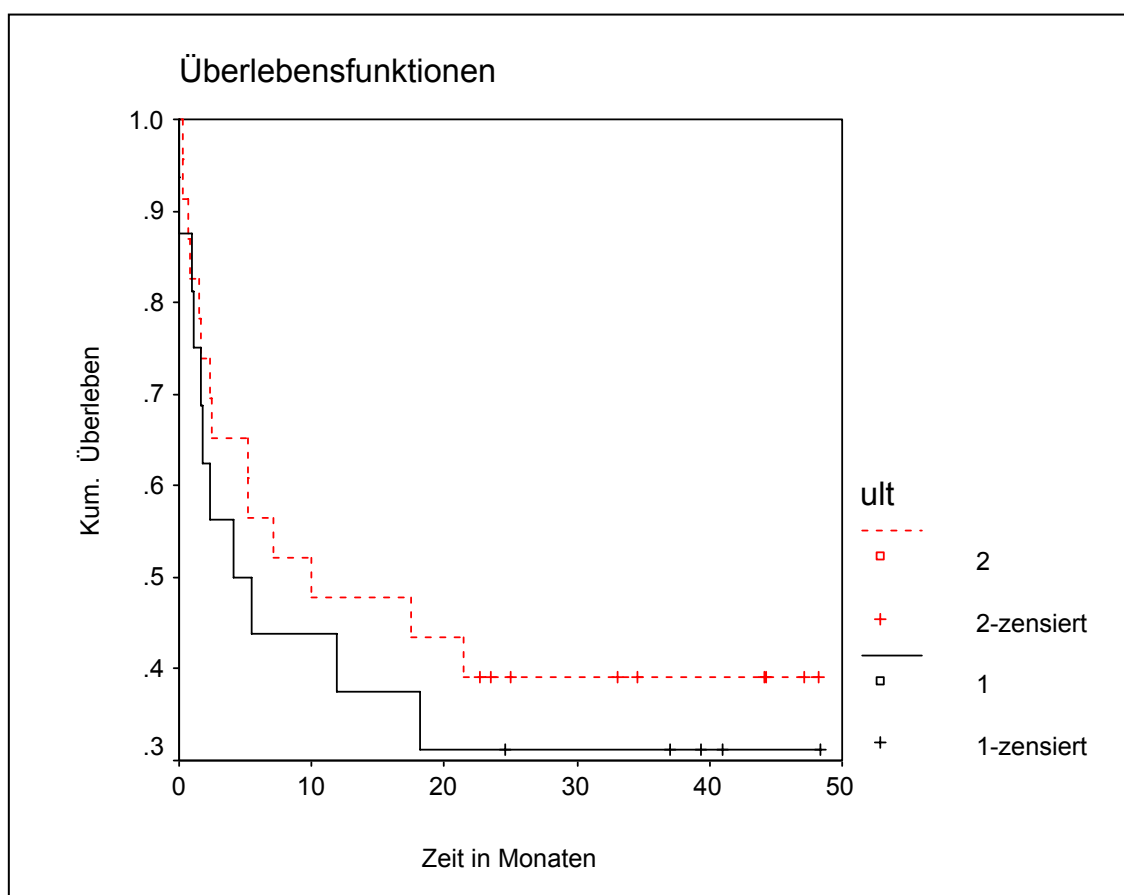


### 5.4.3 Vergleich der ÜZ zwischen Patienten in der Kategorie A (klinisch asymptomatisch für LE) mit bestimmten RF und positiven/negativen Sonographiebefund

#### 5.4.3.1 ÜZ in der Kategorie A bei Patienten mit Tumor und positiven/negativen Thoraxsonographiebefund

Kategorie A	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
positiv	18	56%
negativ	22	53%

**Tabelle 27:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten bei Patienten in der Kategorie A mit Tumorerkrankung mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie (n = 43 )

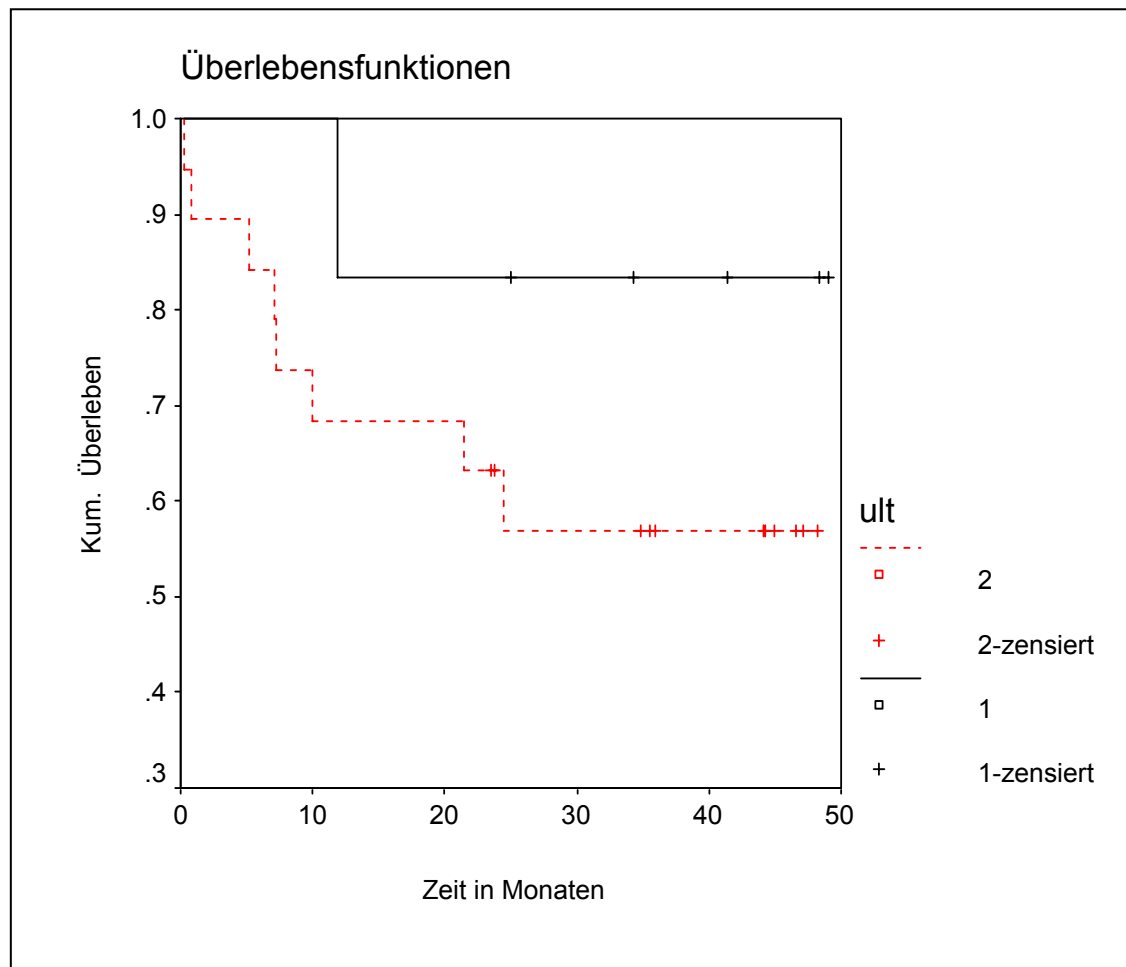


**Abbildung 32:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit Tumorerkrankung mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie (positiv: n = 18; negativ: n = 25). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit Tumor und pleuraler Defekte betrug 18 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 56% und die 2,3 und 4 Jahres-Mortalität 69%. Bei den Patienten ohne pleurale Defekte betrug die mittlere ÜZ 22 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 53% und die 2,3 und 4 Jahres-Mortalität 62%. Signifikanz: p = 0,5323; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

### 5.4.3.2 ÜZ in der Kategorie A bei Patienten mit Operation/Trauma und positiven/negativen Thoraxsonographiebefund

Kategorie A	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
positiv	43	16%
negativ	32	32%

**Tabelle 28:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten bei Patienten in der Kategorie A OP/Trauma mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie (n = 29 )

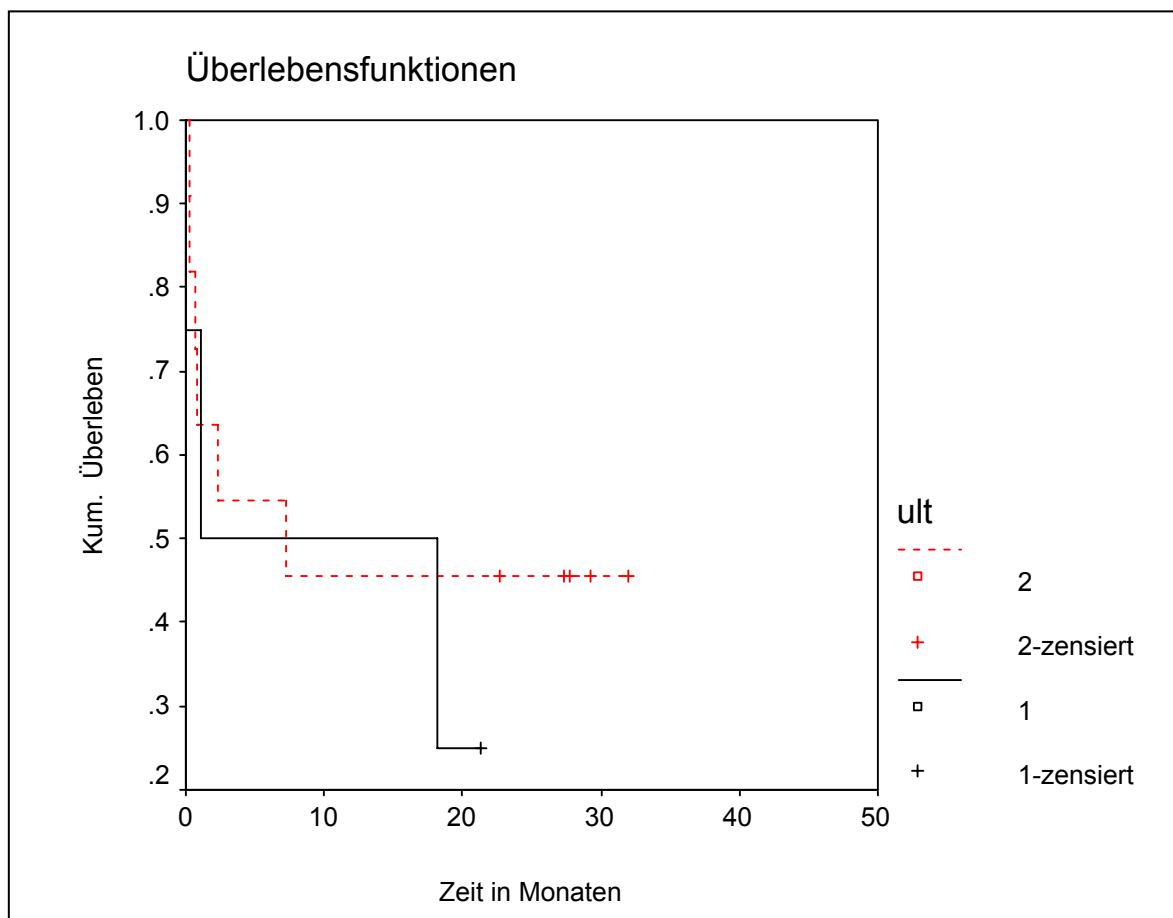


**Abbildung 33:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit einer Operation/Trauma mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie (positiv: n = 8; negativ: n = 21). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit OP/Trauma und pleuraler Defekte betrug 43 Monate, die 1, 2, 3 und 4 Jahres-Mortalität 16%. Bei den Patienten ohne pleurale Defekte betrug die mittlere ÜZ 32 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 32%, die 2 Jahres-Mortalität 37% und die 3 und 4 Jahres-Mortalität 43%. Signifikanz:  $p = 0,2540$ ; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

### 5.4.3.3 ÜZ in der Kategorie A bei Patienten mit COPD und positiven/negativen Thoraxsonographiebefund

Kategorie A	Überlebenszeit	1 Jahres-Mortalität
positiv	10	50%
negativ	16	55%

**Tabelle 29:** Mittlere Überlebenszeit in Monaten bei Patienten in der Kategorie A mit COPD mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie (n = 18)



**Abbildung 34:** Vergleich der Überlebenskurven zwischen Patienten mit COPD mit und ohne pleuraler Defekte in der Thoraxsonographie (positiv: n = 7; negativ: n = 11). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten mit COPD und pleuraler Defekte betrug 10 Monate, die 1 Jahres-Mortalität 50%. Bei den Patienten ohne pleurale Defekte betrug die mittlere ÜZ 16 Monate, die 1 und 2 Jahres-Mortalität 55%. Signifikanz: p = 0,5875; (X-Achse: Zeit (Monate); Y-Achse: Überlebenswahrscheinlichkeit (%))

#### 5.4.3.4 Übersicht der Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse

Die mittlere Überlebenszeit in der Kategorie A, aufgeteilt in Untergruppen für verschiedene Risikofaktoren (Tumorleiden, Trauma/OP, COPD) bei Patienten mit pleuralen Defekten in der Thoraxsonographie und ohne Defekte, wurde detailliert untersucht.

In der Gruppe der Patienten mit einem malignen Tumorleiden betrug die mittlere Überlebenszeit mit pleuralen Defekten in der Sonographie 18 und mit negativem Befund 22 Monate. 1 Jahr nach Studieneintritt starben 56% der Patienten mit pleuralen Defekten und 53% ohne Defekte. Mit einer Signifikanz von  $p = 0,5323$  hatte das keinen statistischen Einfluß.

In der Gruppe der Patienten mit einem Trauma oder einer Operation mit pleuralen Defekten in der Sonographie waren die Überlebenszeiten mit 43 Monaten (Mortalität: 16%) höher als bei den Patienten mit negativem Befund, mit 32 Monaten (Mortalität: 32%;  $p = 0,2540$ ).

Die mittleren Überlebenszeiten bei Patienten mit einer COPD und mit pleuralen Defekten waren mit 10 Monaten kürzer als bei den Patienten ohne pleurale Defekte mit 16 Monaten. Die 1-Jahr Mortalität war mit 50 % bei Patienten mit positivem Befund niedriger als mit 55% mit negativem Befund. Eine statistische Signifikanz ergab sich mit  $p = 0,5875$  nicht.

.

## 6 Diskussion

Trotz zahlreicher verfügbarer diagnostischer Methoden (CT- Angiographie, Szintigraphie, MRT, Pulmonalisangiographie) wird die korrekte Diagnose der LE lediglich in 20-30 % bei Patienten intra vitam gestellt. Ein zu hoher Prozentsatz wird nicht diagnostiziert, weil die Symptome der LE vom Kliniker oft fehl gedeutet werden. Die klinischen Befunde der LE sind wenig sensitiv und oft unspezifisch. Die leitenden Symptome wie Dyspnoe und Thoraxschmerz wecken zu selten den Verdacht auf eine LE. Dabei ist eine genaue und schnelle Diagnose einer LE wichtig und lebensrettend. Sicherlich gibt es viele Erklärungen für die deutliche Diskrepanz zwischen der LE- Inzidenz und ihrer tatsächlichen klinischen Diagnose. Ein entscheidender Grund ist der Zeitfaktor.

Die Problematik liegt in der klinischen Diagnose und Stellung der Indikation zum bildgebenden Nachweis einer Lungenembolie.

Das ideale Untersuchungsverfahren muß schnell verfügbar und durchführbar sein, genau und treffsicher, kosteneffizient und breit akzeptiert sein. Die CT-Angiographie stellt heutzutage durch die Verwendung modernster Mehrzeilendetektoren eine schnelle und treffsichere Methode zur Detektion von zentralen Lungenembolien bis in den Subsegmentarterienbereich dar. Sie hat die Pulmonalarterienangiographie mittels Katheter und die Perfusions- und Ventilationsszintigraphie der Lunge zum Nachweis oder Ausschluß einer Lungenembolie als „Goldstandard“ abgelöst.

Die diagnostischen Möglichkeiten der Sonographie in der Abklärung von Erkrankungen von der Pleura und Lunge wurden wegen schlechter akustisch-physikalischer Gegebenheiten durch völlige Reflektion der Schallwellen am knöchernen Thorax und weitestgehender Auslöschung an der belüfteten Lunge lange unterschätzt. Pleuraergüsse und solide Strukturen, die an die Pleura heranreichen, bilden ein Schallfenster für die Sonographie. Vor mehr als 30 Jahren wurden bereits im Hundemodell und anschließend in einer klinischen Studie mit der Sonographie pathologisch veränderte Lungenareale nach LE beurteilt (Joyner, C.R. et al 1966; Miller, L.D. et al 1967). In den letzten 15 Jahren wurden diese Ergebnisse wieder aufgegriffen und Gegenstand vieler Studien zur Bewertung der thorakalen Sonographie für die Diagnostik einer LE (Mathis, G. et al 1990, 1993, 1999; Kroschel, U. et al 1991; Lechleitner, P. et al 1998, 2002; Reißig, A. et al 2000, 2001, 2003). Diese Studien konnten zeigen, daß bei Patienten mit einer LE, sonographisch pleurale Defekte nachzuweisen sind. Ihre typischen Sonomorphologien wurden beschrieben (Görg, C. 2001; Mathis, G. 1990, 1993, 1997). Über ihre klinische Bedeutung und den Einfluß auf die Überlebenszeit wird in der gesamten Literatur nicht berichtet. Insbesondere bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose (TBVT) ohne klinischen Hinweis auf eine LE mit typischen pleuralen Defekten galt es, ihre Bedeutung in dieser Studie zu klären.

## 6.1 Vergleich der bildgebenden Diagnostik zur Diagnose einer Lungenembolie

Die Pulmonalisangiographie gilt in der Literatur (AWMF- Leitlinien 2002) als der historische „Goldstandard“ in der Diagnostik der Lungenembolie. Ihre primäre Indikationsstellung wurde verlassen, obwohl sie in zahlreichen Studien als diagnostischer Goldstandard, z.B. in großen multizentrischen Studien wie die PIOPED-Studie verwendet wurde. Gründe dafür sind die nicht unerhebliche Strahlenbelastung, die Invasivität und der starke Rückgang der Anzahl an Untersuchungen mit Einbuße der Erfahrung des Untersuchers zur Bewertung der Befunde, sowie die technische Entwicklung der Spiral-Computertomographie.

Die klinische Praxis und viele Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, daß die Spiral-CT durch ihre Nichtinvasivität, hohe Verfügbarkeit in den Krankenhäusern sowie durch ihre gute Treffsicherheit entscheidende Vorteile gegenüber den anderen Methoden besitzt.

Die Spiral- CT ist durch technische Fortschritte und entscheidenden Verbesserungen der Geschwindigkeit und Auflösung mittlerweile die Methode der Wahl zur Diagnostik der zentralen Lungenembolie bis zur Ebene der Segmentarterien (Mac Donald, S.L. und Mayo, J.R. 2003; Kanne, J.P. und Lalani, T.A. 2004). Sie kann zentrale LE bis auf Segmentarterienebene mit hoher Sicherheit ausschließen oder diagnostizieren (Herold, C.J. 2002; Garg, K. und Macey, L. 2003; Schoepf, U.J. und Costello, P. 2004).

War der Nachweis von peripheren Embolien distal der Segmentarterien in älteren Studien begrenzt (Schoepf, U.J. u. Costello, P. 2004; Van Strijen, M.J. et al 2005; Enden, T. et al 2003; Herold, C.J. 2002; Qanadi, S.D. et al 2000), gelingt heute unter Verwendung von Mehrzeilendetektoren, wie 16-64-Zeilen-Scanner, eine Auflösung im Submillimeterbereich und somit der Nachweis von subsegmentalen Pulmonalarterienembolien. Kleine, mit einer Embolie assoziierten Parenchym- oder Pleuraläsionen werden, wie in der Thoraxsonographie, entdeckt (Reißig, A. et al 2004).

Ein weiterer Vorteil stellt die gleichzeitige Durchführung einer CT-venography des infradiaphragmalen sowie des Bein-Venensystems in derselben Untersuchungssitzung zum Ausschluß einer TBVT dar.

Parallel zur CT- Angiographie ist die MR- Angiographie durch ihren stetigen technischen Fortschritt eine alternative Methode zur Diagnostik der LE geworden. Die MR-Angiographie konnte in einigen Studien ihre gute Einsatzmöglichkeit in der Lungenemboliediagnostik beweisen. Die relativ hohen Kosten und die nicht in allen Krankenhäusern vorhandene MRT sind Gründe für die noch seltene Anwendung. Die Ergebnisse der MR-Angiographie sind abhängig von den verwendeten Geräten, die sich in einem stetigen technischen Wandel befinden. Bis in den Subsegmentarterienbereich sind ihre Ergebnisse mit der CT- Angiographie gut vergleichbar (Oudkerk, M. et al 2002; Mea-

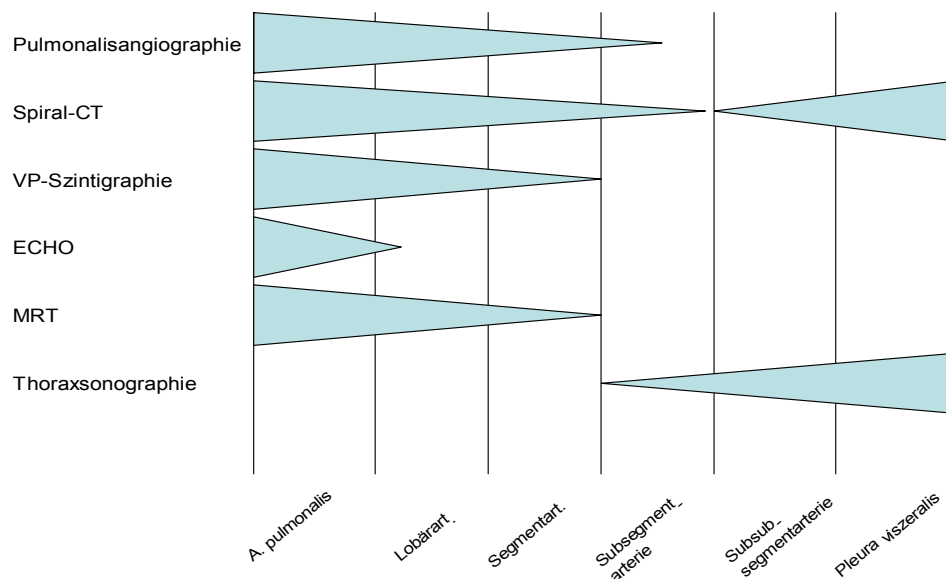
ney, J.F.M. et al 1997). Geräten der letzten Generation gelingt der Nachweis peripherer Lungenembolien.

Die Szintigraphie erlaubt in Abhängigkeit vom klinischen Bild nur eine wahrscheinlichkeitsgewichtete diagnostische Aussage, der sich kleinere Perfusionsausfälle entziehen. Nur eine Minderheit der Patienten mit LE (11%) hat eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine LE in der Szintigraphie. Die meisten Patienten mit einer mittleren oder geringen Wahrscheinlichkeit für eine LE brauchen eine weiterführende Diagnostik. Kleine Perfusionsdefekte durch periphere Embolien bis zu einer Größe von 2 cm werden übersehen (Pioped Investigators 1990; Kroschel, U. et al 1991). Aus diesen Gründen hat man die Szintigraphie in der klinischen Praxis verlassen.

Folgende Tabelle faßt die Sensitivitäten bildgebender Verfahren zusammen:

Methoden	Segmentart.	Subsegmentart.
CT-Angiographie	88-100%	50-65%
MR-Angiographie	75-100%	40%
Szintigraphie	76-86%	/
Pulmonalisangiographie	90-100%	87%
<b>Sonographie</b>	80%	80%

**Tabelle 30:** Diagnostik der Lungenembolie. Vergleich von Sensitivitäten bildgebender Verfahren im Segment- und Subsegmentarterienbereich (Reinartz, P. et al 2004; Remy- Jardin, M. et al 1996; Drucker, E.A. et al 1998; Van Strijen, M.J. et al 2005; Enden, T. et al 2003; Herold, C.J. et al 2002; Qanadi, S.D. et al 2000; Oudkerk, M. et al 2002; James, F.M. et al 1997; Woitas, R.P. et al 1998)



**Abbildung 35:** Methodenvergleich (Modifiziert nach Kroschel et al 1991; Reißig, A. et al 2000; Mathis, G. 2002)

Die **Tabelle 30** und **Abbildung 35** verdeutlichen, daß die Sonographie eine gute Methode darstellt, pleurale Defekte, die durch eine Lungenembolie entstehen, darzustellen. Der Sonographie gelingt nicht der direkte Thrombusnachweis wie z.B. der CT-Angiographie. Die Sonographie besitzt einen großen Vorteil in der Diagnostik von pleuralen Defekten bei LE im distalen Gefäßbaum bis in die kleinsten kapillären Gefäße. Insbesondere durch ihre schnelle Verfügbarkeit ist sie den anderen bildgebenden Verfahren, außer der CT, überlegen. Aber auch zentrale LE können diagnostiziert werden. Experimentelle Untersuchungen im Wasserbad an Autopsielungen bei Patienten, die an LE verstorben waren, konnte sonographisch wie auch histologisch gezeigt werden, daß bei massiver zentraler Lungenembolie meistens gleichzeitig kleine periphere Infarzierungen bestehen (Mathis, G. 1993). Auch die Studie von Reißig, A. et al 2004 beweist, daß zentrale LE meistens mit peripheren pleuraständigen Läsionen kombiniert sind, die mit der Sonographie und CT diagnostiziert werden. Somit werden auch fulminante zentrale LE indirekt mit der Sonographie erkannt. Sonographisch detektierbare Defekte an der Pleura sind wegweisend für eine periphere oder auch zentrale LE.

Bis zum heutigen Zeitpunkt liegen 9 prospektive Studien (Mathis, G. et al 1990, 1993, 1999; Kroschel, U. et al 1991; Lechleitner, P. et al 1998, 2002; Reißig, A. et al 2000, 2001, 2004) über die Treffsicherheit der Thoraxsonographie in der Diagnostik der Lungenembolie vor. Bei ca. 90% der Patienten mit klinischer Symptomatik für eine LE zeigten sich lungenemboliespezifische Sonomorphologien.

Ein Problem der älteren Studien war der fehlende Goldstandard in Form einer Pulmonalarterienangiographie bzw. Spiral-Computertomographie zur Diagnostik einer LE, so daß die dort erreichten Sensitivitäten mit 90% zu hoch einzustufen sind. Trotzdem konnten ähnliche Ergebnisse mit verschiedenen Vergleichsmethoden, wie die Szintigraphie erreicht werden. In den aktuellen Studien, in denen die CT als Vergleichsmethode eingesetzt wurde, fanden sich schlechtere Ergebnisse mit nur noch einer Sensitivität von 77%. Zusammenfassend der Studienergebnisse liegt die Sensitivität und Spezifität der Thoraxsonographie bei ca. 80%.

Die Sonographie stellt eine weit akzeptierte, kostengünstige Methode dar, die rasch und wiederholt bettseitig durchgeführt werden kann, insbesondere in der Notfallaufnahme wie auf der Intensivstation. Die Ergebnisse der vorliegenden und vergangenen Studien belegen den großen klinischen Wert dieser Methode zur Diagnostik von pleuralen Defekten bei Lungenembolie bei asymptomatischen sowie symptomatischen Patienten.

Die TBVT und LE stellen dynamische Ereignisse dar. Was jetzt stattfindet, kann in einer Stunde oder am nächsten Tag ganz anders sein. Hier hat die Sonographie einen entscheidenden und nicht zu vernachlässigenden Vorteil. Der erfahrene Untersucher



kann in einem Untersuchungsgang mehrere klinisch tatsächliche oder möglicherweise involvierte Körperregionen mit einem bildgebenden System inspizieren und das beliebig oft und ohne Strahlenbelastung für den Patienten. Ein wichtiger Zeitfaktor. Einige Nachteile der Sonographie sind, daß embolieassoziierte Defekte an die Pleura heranreichen müssen. Die gesamte Pleura kann aufgrund des knöchernen Thorax nicht komplett eingesehen werden. Da aber drei Viertel der Hämorrhagien und Infarzierungen bei LE in den dorsalen Bereich der Lungenunterlappen auftreten, können diese thoraxsonographisch gut eingesehen werden (Reißig, A. 2003). Ein weiterer Nachteil ist, daß die Untersuchung natürlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist. Die Spezifität der Methode ist eingeschränkt und eine unauffällige Thoraxsonographie schließt eine LE nicht aus.

## 6.2 Möglichkeiten der Sonographie Lungenembolien zu detektieren

Viele Studien berichten über die tatsächliche Häufigkeit einer LE. Bei bis zu 30 % aller Autopsien werden LE entdeckt. Diese Zahl steigt rapide an, wenn bis in kleinste Gefäßstrukturen präpariert wird (Stein, P.D. 2000, Egermayer, P. 2000). Die Häufigkeit der LE, insbesondere von peripheren asymptomatischen Lungenembolien wird unterschätzt. Der Begriff „Signalembolie“ besitzt in der Literatur keine festgelegte Definition und kein pathologisches Korrelat und wird von einigen Autoren der „silent pulmonary embolism“ gleichgesetzt und als ein embolisches Ereignis in einer peripheren Subsegmentarterie oder weiter distal diskutiert.

Einer fulminanten Lungenembolie können periphere rezidivierende Lungenembolien vorausgehen, die klinisch asymptomatisch oder symptomatisch auftreten können und somit als ein „Vorbote“ oder auch „Signalembolie“ einer großen Lungenembolie in Erscheinung treten (Ryu J.H. et al 1998; Meignan M. et al 2000; Mathis G. 2001; Mathis, G. u. Dirschmid 1993).

14 Studien (Ryu, J.H. et al 1998) berichten über autopsiegesicherte Lungenembolien von 63%, die der Diagnostik entgangen waren.

In der Vergangenheit wurden einige Studien durchgeführt, die sich mit dem Problem der Diagnostik von peripheren Lungenembolien bei asymptomatischen Patienten für eine LE befaßten (Huismann, M.V. et al 1989; Meignan, M. et al 2000; Pesavento, R. et al 1997; Kriemer- Nielsen, H. et al 1994). Alle Studien verfolgten ein ähnliches Konzept. Obwohl die Lungenperfusionsszintigraphie kleine Defekte unter 2 cm nicht detektiert, wurde diese Methode in allen Studien durchgeführt. Perfusionsszintigraphische Defekte wurden bei 39- 51% der Patienten diagnostiziert. Diese Zahlen erscheinen trotz „diagnostischer Lücke“ in den peripheren Gefäßen sehr hoch. In unserem Patientenkollektiv konnten pleurale Defekte bei asymptomatischen Patienten mit TBVT bei

ca. 40 % ermittelt werden. In mehreren Studien konnte aufgezeigt werden, daß die Thoraxsonographie sensitiver pleurale Defekte bei peripheren Lungenembolien diagnostiziert als die Szintigraphie perfusionsszintigraphische Defekte (Mathis, G. et al 1990; Kroschel, U. et al 1991). Bei allen Studien wurde kein „Goldstandard“ zur Verifizierung der Ergebnisse durchgeführt, so daß die Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden müssen.

Der Grund dafür, daß periphere Embolien oder „Signalembolien“ bei asymptomatischen Patienten sowie in die Lungenperipherie ausgeschwemmtes thrombotisches Material bei zentralen Embolien sonographisch detektierbar und visualisiert werden können, ist gut zu erklären:

Wenige Minuten nach Verschuß einer pulmonalen Subarterie, kommt es durch die Ischämie in dem Versorgungsgebiet zum Zusammenbruch des Surfactants und Einstrom von interstitieller Flüssigkeit und Erythrozyten in den Alveolarraum (Dalen, J.E. et al 1977; Clemens, J.A. 1965). Reicht diese hämorrhagische Anschoppung bis an die Pleura heran, bietet dies ideale Voraussetzung zur Sonographie. Der Embolus selbst kann meistens nicht dargestellt werden.

Im Rahmen einer LE kommt es zu sonographisch erfaßbaren Veränderungen sowohl im Bereich der Pleura als auch des Parenchyms. Die Dynamik der Veränderungen von der Hämorrhagie zum frischen reperfundierbaren Frühinfarkt bis zur ausgeprägten Gewebnekrose eines Spätinfarktes lassen sich sonographisch erfassen. Diese typischen Sonomorphologien wurden an Autopsielungen sonographisch im Wasserbad und anschließend pathologisch anatomisch und histologisch bestätigt (Mathis, G. 1993). Viele Autoren haben die charakteristischen Sonomorphologien beschrieben und klassifiziert (Mathis, G. et al 1993, 1997; Görg, C. 2001; Lechleitner, P. et al 2002; Reißig, A. 2000, 2001, 2003; Kroschel, U. 1991). Ein weiterer Hinweis ist der bei ca. 60,6 % der Patienten vorkommende minimale, direkt der Pleura anliegende Pleuraerguß, der typischerweise mit einer LE vergesellschaftet ist.

In der Zusammenschau mit der Klinik des Patienten können diese Läsionen der LE zugeordnet werden.

Görg, C. 2001 unterteilt die sonographisch detektierbaren pleuralen Defekte nach ihrer Größe und Ausdehnung:

1. Lokalisiertes irreguläres Eintrittsecho (*Hämorrhagie*)
2. Bandförmiges zerrissenes Eintrittsecho
3. Keilförmige Läsion des Eintrittsechos (*Früh- und Spätinfarkt*)
4. Größere flächenhafte Strukturtransformation mit Verlagerung des Eintrittsechos

Falsch positive oder nicht eindeutige Befunde in der Thoraxsonographie entstehen durch andere, differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende, periphere Lungenkonsolidierungen. Die Sonomorphologien anderer möglicher Differentialdiagnosen pleura-

ler Defekte wie z.B. ein Karzinom/Metastase (gerundet, polyzyklisch, Tumorzapfen, irreguläre vom Rand her perfundiert), Pneumonie (bizarr konfiguriert, inhomogen strukturiert, Luftechos, „Bronchoaerogramm“, starke zentrale reguläre Durchblutung), entzündlich einschmelzende Prozesse wie bei Tuberkulose, Metastasen oder Obturationsatelektasen, Kompressionsatelektasen (Mathis, G. u. Dirschmid 1993; Mathis, G. und Metzler, J. 1990 u. 1993; Görg, C. 2003) führen in Zusammenschau mit dem klinischen Gesamtbild des Patienten zur Diagnose. Mit der Farb- Duplexsonographie steht dem Untersucher eine weitere Methode zur Verfügung, differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehende pleurale Veränderungen wie bei einem Tumor, Pleuritis oder Fibrose u.s.w. weiter zu differenzieren oder so gar auszuschließen (Görg, C. und Bert, T. 2004; Görg, C. et al 2003; Yuan A. et al 2000).

Durch die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen der arteriellen Flußmessung der a. pulmonalis und bronchialis in der Duplexsonographie, können verschiedene pleurale Läsionen weiter differenziert werden (Görg, C. et al 2005). Einschränkend gelingt es nur in wenigen Fällen, den embolisch bedingten Durchblutungsstop mittels Farbcodierter Duplexsonographie darzustellen. Kurzatmige Patienten sowie die mögliche rasche Reperfusion der Läsion sind Gründe für die schwierige Durchführung der Untersuchung.

Falsch negative Befunde können durch Embolien in den zentralen pulmonalen Arterien entstehen. Durch präkapillare Anastomosen zwischen den Bronchial- und Pulmonalarterien kann eine suffiziente Ausgleichversorgung und Oxygenierung des Lungenparenchyms gegeben sein. Es kommt nicht zu den pathophysiologischen Veränderungen wie bei peripheren LE. Andere Autoren berichten darüber, daß es bei einem zentralen thromboembolischen Verschluß auch zu einer Ausschwemmung von thrombotischen Material vom zentralen Embolus in die Peripherie kommt und in Folge dessen zu Perfusionsausfällen, Ischämie und Exsudation von Flüssigkeit in diesem Areal (Mathis, G., Dirschmid, K. 1993 und Reißig, A. et al 2001 u. 2004). Beide Varianten sind möglich.

### 6.3 Die Bedeutung und Prognose von sonographisch erfaßbaren Pleuraläsionen

Die klinische und prognostische Bedeutung peripherer Embolien ist Gegenstand vieler kontroverser Diskussionen in der Literatur. Einige Autoren berichten über fehlende Informationen über die klinische oder prognostische Bedeutung kleiner Embolien (Lechleitner, P. 2002; Schoepf, U.J. et al 2001). Andere sind der Meinung, daß periphere Embolien oder Signalembolien „a first warning signal“ für weitere thromboembolische Ereignisse sind (Mathis, G., et al 1999; Van Rossum, A.B. et al 1998; Kroegel, C. et al 1999).

Das Auffinden von vielen peripheren Embolien und Infarkten in Autopsien läßt ein sukzessives Embolieleiden vermuten. Eine frühe Diagnostik kann Komplikationen, einschließlich Tod, verhindern (Mathis, G. und Dirschmid, K. 1993).

Die Bedeutung und der Einfluß von pleuralen Defekten bei Patienten mit TBVT, die mit der Thoraxsonographie detektiert werden können, wurden in der Literatur noch nicht ausreichend belegt. Gerade ihre prognostische Bedeutung bei Patienten mit TBVT ohne klinische Symptomatik für eine LE (Kategorie A: klinisches Stadium I der LE) und bei Patienten mit klinischer Symptomatik für eine LE (Kategorie B und C) und einem eindeutig positiven Befund in der Thoraxsonographie, wurde noch nicht einheitlich diskutiert oder gewürdigt.

Zentrales Thema dieser Arbeit war die Frage nach der klinischen Bedeutung von sonographisch detektierten pleuralen Defekten bei Patienten mit TBVT und ihren Einfluß auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Dabei sollte die klinische Vermutung untersucht werden, ob Patienten mit negativem Befund in der Thoraxsonographie, eine bessere Prognose aufweisen, als Patienten mit einem positiven Befund. Wie erwähnt, lassen sich zu dieser Fragestellung keine Arbeiten finden.

In der vorliegenden Studie wurde die Diagnose der LE, bei Vorhandensein von pleuralen Defekten, bei knapp über der Hälfte der Patienten thoraxsonographisch, ohne Durchführung eines diagnostischen „Goldstandards“, gestellt. Im Vergleich mit anderen Studien hatten 30-40% der Patienten des Patientenkollektivs mit klinischer Symptomatik eine LE (Hull, R.D. et al 1983 u. Van Beek et al 1993). Diese Zahlen sind mit unseren aus der Gruppe der asymptomatischen Patienten mit pleuralen Defekten vergleichbar (40,3%), mit dem Unterschied, daß hier kein Verdacht auf eine LE bestand. Dies unterstreicht die Ergebnisse autoptischer Untersuchungen sowie Thesen anderer Studien, daß kleinste, distal der Subsegmentarterien bis in die Kapillaren lokalisierte Embolien, bisher mit keiner diagnostischen Methode ausreichend detektierbar sind, sehr häufig bei klinisch symptomatischen und vor allem bei asymptomatischen Patienten für eine LE sind. Kleine periphere Hämorrhagien, die mit zentralen LE parallel oder auch alleine auftreten, können mit der Thoraxsonographie diagnostiziert werden.

In unserer Arbeit konnte bei Patienten mit TBVT ohne klinische Symptomatik für eine LE in 59,7% keine pleuralen Defekte und in 40,3% kleine Defekte in der Sonographie nachgewiesen werden. Ein wichtiges Ergebnis unserer Arbeit war, daß die Überlebenskurven in diesen beiden Kollektiven aber gleich waren. Damit hat der Nachweis von pleuralen Defekten bei asymptomatischen Patienten keine klinische Bedeutung. Ein Grund dürfte in der ausreichenden medikamentösen Nachbehandlung der Patienten mit Marcumar und Heparin und an der hohen fibrinolytischen Aktivität der Intima der Pulmonalarterien liegen. Periphere Embolien oder hämorrhagische Alveolarödeme, die als Folge von Embolien in der Peripherie entstehen, werden wieder resorbiert, so

daß keine hämodynamischen Komplikationen entstehen können (Reißig, A. et al 2003).

In den Kategorien B und C, das heißt Patienten mit klinischem Verdacht auf eine LE, konnte der Ultraschall insgesamt bei 82% der Patienten pleurale Defekte detektieren. Der Vergleich der Überlebenskurven bei Patienten mit und ohne pleurale Defekte in den jeweiligen Kategorien war gleich, das heißt statistisch nicht signifikant.

Im Vergleich mit anderen Studien, die die Wertigkeit der Thoraxsonographie zur Diagnose einer LE untersuchten (Mathis, G. et al 1990, 1993, 1999; Kroschel, U. et al 1991; Lechleitner, P. et al 1998, 2002; Reißig, A. et al 2000, 2001, 2003), liegt unsere Sensitivität mit 82% bei klinisch symptomatischen Patienten im unteren Bereich im Vergleich mit den anderen Ergebnissen. Dort lag die Sensitivität zwischen 77 und 96%, wobei in den aktuellen Studien eine diagnostische Sensitivität von 77-81% (Reißig, A. et al 2001, 2004; Lechleitner, P. et al 2002) erreicht wurde, in denen ein diagnostischer „Goldstandard“ wie die Spiralcomputertomographie oder MRT durchgeführt wurde. Unser Ergebnis bestätigt diese Studienergebnisse, daß ca. 20% der LE im Ultraschall nicht gesehen werden.

Der Hauptgrund für falsch negative Ergebnisse liegt in der ausreichenden und suffizienten Perfusion in der Peripherie bei zentralen Embolien durch Anastomosen zwischen Pulmonal- und Bronchialarterien. Es kommt dadurch nicht zu einer Störung der peripheren Oxygenierung und damit nicht zu einer Hämorrhagie mit folgender Belüftungsstörung (**s. Abbildung 5 auf S.19**). Weitere mögliche Ursachen für falsch negative Ergebnisse sind, daß Läsionen oder Defekte an die Pleura visceralis heranreichen müssen, damit sie mit dem Ultraschall detektierbar werden können. Ein weiterer Grund ist, daß embolietypische Defekte, die hinter knöchernen Strukturen wie z.B. Rippen liegen, sonographisch nicht einsehbar sind. 66% der Pleura sind mit der Sonographie erreichbar (Kroegel, C. et al 2000). Die meisten Hämorrhagien oder Infarzierungen infolge einer LE, ca. 80 %, treten aber in den Lungenunterlappen auf und sind mit dem Ultraschall gut zu erreichen (Reißig, A. et al 2004). Der Zeitfaktor scheint auch ein wichtiger Punkt zu sein. Innerhalb 48 Stunden können periphere Embolien und Hämorrhagien durch die körpereigene Fibrinolyse aufgelöst werden (Mathis, G. 1997; Reißig, A. 2003). Falsch positive Ergebnisse können durch andere periphere Lungenkonsolidierungen wie pneumonische oder metastatische Infiltrate entstehen. Auch so genannte „pit falls“ können zu falsch positiven Ergebnisse führen. Insbesondere beim transhepatischen Schnitt durch den rechten Leberlappen entstehen durch irreguläre Lufträume, die direkt an der Pleura anliegen, so genannte „aurora signs“, die als Lungendefekte interpretiert werden können (Kohzaki, S. et al. 2003).

Ein überraschendes Ergebnis war, daß die ÜZ in allen 3 Kategorien gleich waren und damit statistisch nicht relevant. Das Ergebnis war nicht zu erwarten, da man annehmen

mußte, daß Patienten mit Verdacht auf eine hämodynamisch wirksamere LE (Kategorie C) früher sterben.

Bei Patienten aus der Kategorie A mit TBVT ohne klinische Symptomatik für eine LE und pleuralen Defekten, entsprechend dem klinischen Stadium I der LE, betrug die Mortalität 24%. Bei den Patienten mit klinischer Symptomatik für eine LE (Kategorie B), wie Dyspnoe und Thoraxschmerzen (entsprechend dem Klinischen Stadium II u. III der LE), betrug die Mortalität 26%. In der gesamten Literatur findet man keine vergleichende Studie über Mortalitäten und ÜZ bei asymptomatischen Patienten für eine LE. Nur eine Studie befaßte sich gezielt mit der Prognose der verschiedenen klinischen LE-Stadien (II-IV) im Vergleich (Böttiger, B.W. 1993). Daten über das Stadium I wurden nicht berichtet. Das liegt daran, daß periphere LE distal der Subsegmentarterien schwierig zu diagnostizieren sind. Bis heute wurde keine Studie zur Prognose und Mortalität bei asymptomatischen Patienten mit LE durchgeführt. 2 Studien (Simonneau, G. et al 1997; „The Columbus investigators“ 1997) berichten über eine Mortalitätsrate von 1,8 und 4,1 % stadienabhängig bei hämodynamisch stabilen Patienten (Stadium II und III). Diese Ergebnisse liegen deutlich unter unserem Ergebnis mit 26%. Eine Erklärung könnte die hohe Anzahl an polymorbiden Patienten in unserem Kollektiv sein.

Die Mortalität bei Patienten mit TBVT und klinischen Verdacht auf eine hämodynamisch wirksamere LE, die intensivmedizinisch überwacht wurden (Kategorie C) war mit 18 % deutlich niedriger als bei vergleichenden Studien, wo die Mortalitäten bei fulminanten LE von 22% (Konstantinides, S. et al 2000) bis 70-85% (Böttiger, B.W. et al 1993; Janata, K. et al 2002) sehr stark variieren, jedoch deutlich höher liegen als in unserem Kollektiv. In einem Fünftel der LE- Fälle tritt der plötzliche Tod durch ein akutes cor pulmonale innerhalb 1 Stunde nach dem thromboembolischen Ereignis auf, in vielen Fällen so akut, daß eine Behandlung oder Intervention zu spät eingeleitet wird. Ein Viertel der Patienten mit fulminanter Embolie stirbt innerhalb von 7 Tagen und bis zu 30 % innerhalb von 30 Tagen (Dalen, J.E. 2002; Heit, J.A. 2002). Ein Hauptgrund für das abweichende Ergebnis im Vergleich mit anderen Studien ist, daß die Patienten mit klinischen Verdacht auf eine hämodynamisch wirksamere Lungenembolie intensivmedizinisch betreut wurden, das Ausmaß und Größe der LE aber nicht durch einen diagnostischen Goldstandard verifiziert wurde und damit nicht eindeutig geklärt werden konnte.

Verglichen mit anderen Studien liegt die Mortalität des gesamten Patienten- Kollektivs im mittleren Bereich. In anderen Studien variiert die Mortalität zwischen 17 und 38% (Alpert, J.S. et al 1976; Di Ricco, G. et al 1988; Anderson, F.A. et al 1992; Carson, L.J. et al 1992; Ribeiro, A. et al 1998; Goldhaber, S.Z. et al 1999; Lewczuk, J. et al 2001; Konstantinides, S. et al 2000; Hvitfeldt Poulsen, S. et al 2003). Die große Variationsbreite an Mortalitätsraten zeigt, wie unberechenbar eine LE ist.

#### 6.4 Rezidivembolie

Rezidivierende LE werden in anderen Studien mit 2,5% nach 6 Monaten, 8,3% nach 12 Monaten und nur 7% nach 21 Monaten im jeweiligen Studienkollektiv, trotz ausreichender antikoagulativer Behandlung, angegeben (Carson, J.L. et al 1992; Van Beek et al 1997; Hvitfeldt Poulsen, S. et al 2001). Fatale Lungenembolien treten sogar nur bei 1,5% bei behandelten Patienten in den ersten 3 Monaten auf (Douketis, J.D. et al. 1998). Die LE- Rezidivrate in unserer Studie betrug nur 6,2%. Ein Grund für die niedrige Rezidivrate in unserer sowie in den oben aufgeführten Studien liegt an der Versorgung der Patienten mit Antikoagulantien. Immerhin erhielten ca. 80 % der Patienten aus unserem Patienten-Kollektiv eine, nach den Leitlinien, ausreichende Behandlung mit Antikoagulantien. Ein weiterer Grund könnte sein, daß die Angaben über ein Rezidivereignis über den Hausarzt erfolgten und Daten über die Diagnostikmethode nicht vorliegen. Weiterhin muß mit einer bestehenden Dunkelziffer an neuauftretenden asymptomatischen rezidivierenden LE in unserem Patientenkollektiv gerechnet werden, die mit der Spiralcomputertomographie oder Thoraxsonographie hätten erfaßt werden können.

#### 6.5 Todesursachen

Obwohl die Mortalitätsrate des gesamten Patientenkollektivs (n = 211) bei 21% lag, starben nur 8 (3,8%) Patienten an einer Rezidivembolie. Von 66 Verstorbenen starben ca. 50% der Patienten an einer Tumorerkrankung. Auch im Vergleich der Patienten mit und ohne pleuraler Defekte, sowie in den einzelnen Kategorien, war die Tumorerkrankung die häufigste Todesursache. Bei Patienten mit pleuralen Defekten waren die Tumorerkrankung und Rezidivembolie die häufigsten Todesursachen, bei Patienten ohne pleurale Defekte die Tumorerkrankung sowie die KHK. Die Tumorerkrankung war mit 30-37% auch in anderen Studien die häufigste Todesursache (Carson, J.L. et al 1996; Poulsen, S.H. 2003). In der Literatur variieren die Zahlenangaben für die LE als Todesursache von 10% (Carson, J.L. et al 1992) bis zu einem Drittel (Anderson, F.A. et al 1992; Poulsen, S.H. 2003; Horlander, K.T. et al 2003; Goldhaber, S.Z. et al. 1999) und 56%, 60%, 68% bis 91% (Di Ricco, G. et al 1988; Alpert, J.S. et al 1976; Lewczuk et al 1999; Konstantinides 2000) aller angegebenen Todesursachen in den jeweiligen Studien.

#### 6.6 Risikofaktoren

Es sollte weiterhin die Frage beantwortet werden, ob bei gezielter Untersuchung der Patienten- Kategorie A (Patienten mit TBVT ohne Klinik für eine LE), periphere so-

nographisch detektierbare Läsionen eine klinische oder prognostische Bedeutung sowie einen Einfluß auf die Überlebenszeit haben wenn sie in verschiedene Subgruppen (Risikofaktoren) aufgeteilt werden.

Die genaue Untersuchung der ÜZ und Mortalität der Patienten in verschiedenen Untergruppen wie Tumorerkrankung, COPD und Trauma/OP konnte aufzeigen, daß Patienten mit pleuralen Defekten in Kombination mit einer COPD oder Tumorerkrankung eine erwartungsgemäß kürzere mittlere Überlebenszeit hatten als Patienten ohne pleurale Defekte. Dieses Ergebnis war statistisch nicht relevant, im Gegensatz zur Studie von Carson et al 1997. Hier war die ÜZ bei Patienten mit LE und COPD signifikant niedriger als in der Gruppe ohne LE.

Auch bei der gezielten Betrachtung nur der Patienten aus der Kategorie A in verschiedenen Subgruppen von Risikofaktoren, hatte das Vorhandensein und Fehlen von pleuralen Defekten, keine prognostische Bedeutung oder Einfluß auf das Überleben der Patienten. Das Ergebnis bekräftigt die vorangegangenen Ergebnisse.

Die Kombination von pleuralen Defekten mit einer COPD oder Tumorerkrankung hatte erwartungsgemäß eine erhöhte Mortalität (über 50%).

## 6.7 Antikoagulantien

In der Nachbeobachtungszeit wurden Daten über eine laufende oder durchgeführte Nachbehandlung mit Antikoagulantien bei allen Patienten über den Hausarzt erfasst. Ein nicht zu erwartendes Ergebnis zeigte, daß bei 39 Patienten keine adäquate Antikoagulantientherapie, entsprechend den allgemeinen Leitlinien zur Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (**s. Tabelle 5 auf S.14**), durchgeführt wurde. 10 Patienten wurden mit ASS behandelt, obwohl die Behandlung mit ASS bei thromboembolischen Erkrankungen im venösen Gefäßsystem nicht indiziert ist. Keine Medikation erhielten 25 Patienten. Wegen eines fortgeschrittenen Tumorleidens wurde bei 4 Patienten auf eine Therapie verzichtet. Dieses Ergebnis war nicht zu erwarten, wird aber von EUROSPIRE II bestätigt. Eine über 15 europäische Länder durchgeführte Studie ergab eine mangelnde und inadäquate Einnahme von Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe einer koronaren Herzerkrankung (EUROSPIRE II 2001). Als Hauptgrund hierfür wird die nicht vorhandene einheitliche Vorgehensweise in Form einer allgemeinen Leitlinie in den Ländern und in den Krankenhäusern referiert. Das Ergebnis dieser Studie und unser Ergebnis bestätigen die teilweise unzureichende medikamentöse nachstationäre Behandlung von Patienten.

Unser Ergebnis unterstreicht den Einfluß einer Antikoagulantien-Behandlung auf die Überlebenszeit des gesamten Studienkollektivs. Alle Patienten, die eine nach den Leitlinien ausreichende Behandlung mit Marcumar oder Heparin erhielten, überlebten deut-



lich länger. Diese Ergebnisse waren statistisch hochsignifikant. Die Mortalität nach einem Jahr war im Vergleich bei Patienten mit Antikoagulantien-Behandlung und ohne Antikoagulantien-Behandlung signifikant mit 14% zu 40% deutlich niedriger. Die mittlere Überlebenszeit mit 41 zu 25 Monaten deutlich länger. Auch der Vergleich in den jeweiligen Patienten-Kategorien bestätigt das Ergebnis. In der Kategorie A war die ÜZ der behandelten Patienten mit 42 Monaten im Vergleich mit den unbehandelten Patienten mit 24 Monaten und in der Kategorie B mit 37 zu 21 Monaten und in der Kategorie C mit 40 zu 34 Monaten signifikant länger. Die Mortalität lag zwischen 11 und 18% bei Behandelten und bei nicht Behandelten zwischen 40 und 50%.

Die Überlebenskurven zeigen einen dramatischen Verlauf. Einschränkend müssen unsere Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden. Die Anzahl, z.B. an Tumorerkrankten und somit ein Risikofaktor für eine Antikoagulantienbehandlung, war in der Gruppe der nichtbehandelten Patienten mit 41% im Vergleich mit der Gruppe der behandelten Patienten mit 30 % höher repräsentiert. Ein Einfluß dieses Faktors auf unsere Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Die gezielte Auswertung der Arztbriefe in der Kategorie A bestätigen unsere Ergebnisse. Bei 13 von 24 nichtbehandelten Patienten wurde auf eine antikoagulative Nachbehandlung explizit hingewiesen, die nicht nachstationär durchgeführt wurde. Über die Gründe kann leider nur spekuliert werden. Bei den anderen nichtbehandelten Patienten in der Kategorie A lag kein Arztbrief vor.

Unsere Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen anderer Studien. Dort liegt die Mortalität bei nicht behandelten Patienten zwischen 30 und 50 % (Di Ricco, G. et al 1988; Carson, J.L. 1992; Heit, J.A 2002). Bei einer entsprechenden ausreichenden Antikoagulation sinkt die Mortalität auf 2-8% (Goldhaber, S.Z. 1998 und 1999; Carson, J.L. et al 1992; Moser, K.M. 1990; Tapson, V.F. 1995). In der Studie von Poulsen et al 2003 liegt die Mortalität bei 18%, die mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist. Unsere Ergebnisse bestätigen die längere ÜZ mit einer ausreichenden Antikoagulation.

## **7 Zusammenfassung**

Die klinische Diagnose der Lungenembolie im klinischen Alltag bleibt schwierig. Die Symptome der Lungenembolie werden vom Kliniker oft fehl gedeutet, da die klinischen Befunde der Lungenembolie wenig sensitiv und oft unspezifisch sind. Die Indikation zum bildgebenden Nachweis einer Lungenembolie wird dadurch verzögert. Dem Kliniker stehen eine Vielzahl an diagnostischen Methoden (z.B. Spiralcomputertomographie, Perfusions- und Ventilationsszintigraphie, MRT u.a.) zur Verfügung zum Nachweis oder Ausschluß einer Lungenarterienembolie. Die Bestimmung der D-Dimere und die Computertomographie in angiographischer Technik stellen heutzutage den diagnostischen Standard dar.

Die Thoraxsonographie konnte sich in der klinischen Praxis zur Diagnose einer Lungenembolie bisher nicht durchsetzen. Mehrere Studien konnten ihre hohe Wertigkeit im Diagnostik- Algorithmus der Lungenembolie beweisen. Insbesondere periphere Embolien und die daraus resultierenden Alveolarhämorrhagien sind durch ihre sonomorphologischen Befundkriterien für den geübten Untersucher mit der Thoraxsonographie zu detektieren.

Das Ziel dieser Arbeit war die prognostische und klinische Bedeutung von pleuralen Defekten bei asymptomatischen und symptomatischen Patienten für eine Lungenembolie mit tiefer Beinvenenthrombose zu prüfen und ihren Einfluß auf die Überlebenszeit zu untersuchen. Zusätzlich sollte die Wertigkeit einer adäquaten Nachbehandlung mit Antikoagulantien bei Patienten mit TBVT geklärt werden.

Ein Ergebnis dieser Studie war, daß pleurale Defekte keinen Einfluß auf die Überlebenszeit der Patienten haben. Auch in Subgruppen hat das Vorhandensein und Fehlen von pleuralen Defekten keine prognostische Relevanz. Ein weiteres wichtiges Ergebnis unserer Studie war, daß bei ca. 82% der Patienten mit gesicherter TBVT und klinischen Verdacht auf eine Lungenembolie pleurale Defekte im Sinne einer Lungenembolie mit der Thoraxsonographie diagnostiziert wurden. Im Vergleich mit anderen Studien lagen die Ergebnisse unter dem Durchschnitt.

Ein weiteres Ergebnis erbrachte die Auswertung der Bedeutung einer adäquaten Nachbehandlung mit gerinnungsaktiven Medikamenten in unserem Patientenkollektiv. So kamen wir zum Ergebnis, daß insgesamt 21% der Patienten keine adäquate Nachbehandlung entsprechend den allgemeinen Leitlinien für thromboembolische Erkrankungen erhielten.

Dies spiegelt sich in den unterschiedlichen Überlebenskurven bei behandelten gegenüber nicht behandelten Patienten in der Gesamtpopulation sowie auch in jeder Kategorie (A, B, C), die für die LE-Stadien I-IV stehen, wieder, wobei einschränkend mehr Tumorpatienten in der Gruppe der nichtbehandelten Patienten waren. Das Überleben

verlängerte sich bei Behandelten im Vergleich zu nicht Behandelten statistisch hochsignifikant.

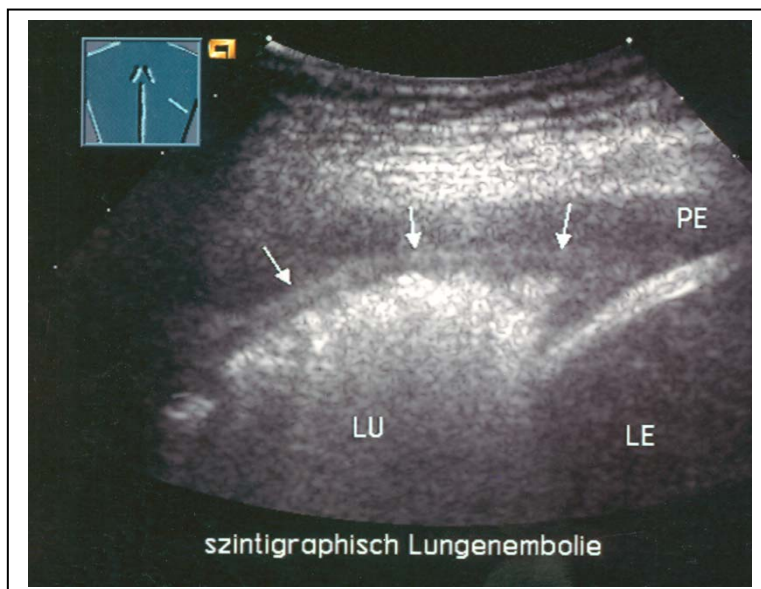
## 8 Bildanhang

### 8.1 lokale irreguläre Eintrittsechos bei LE

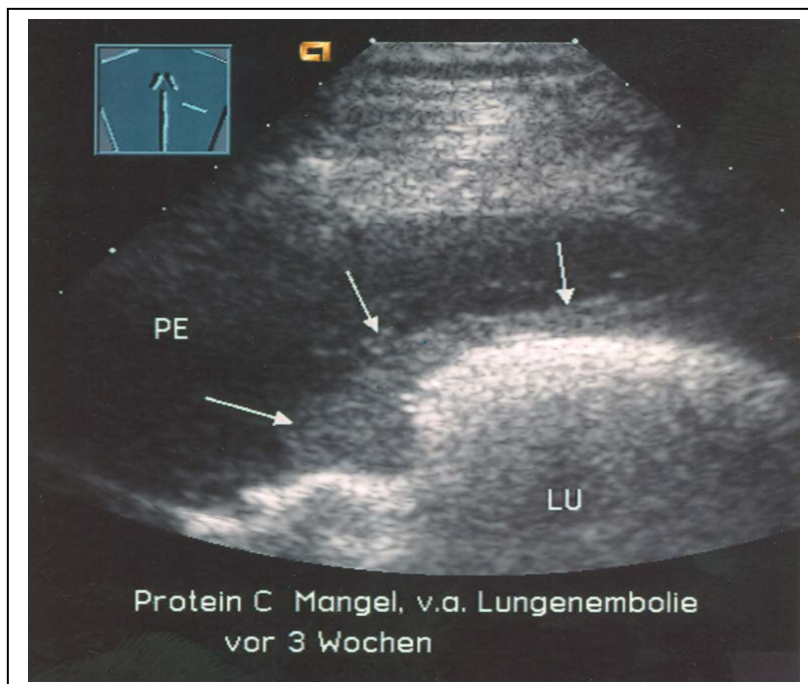


**Abbildung 8b:** Patient mit klinischen Verdacht auf eine LE mit atemabhängigen Schmerzen. **Rechtes Bild:** distaler Gefäßabbruch in der FKDS. **Linkes Bild:** fokale Unterbrechung des pleuralen Reflexbandes

### 8.2 bandförmiges zerrissenes Eintrittsecho bei LE

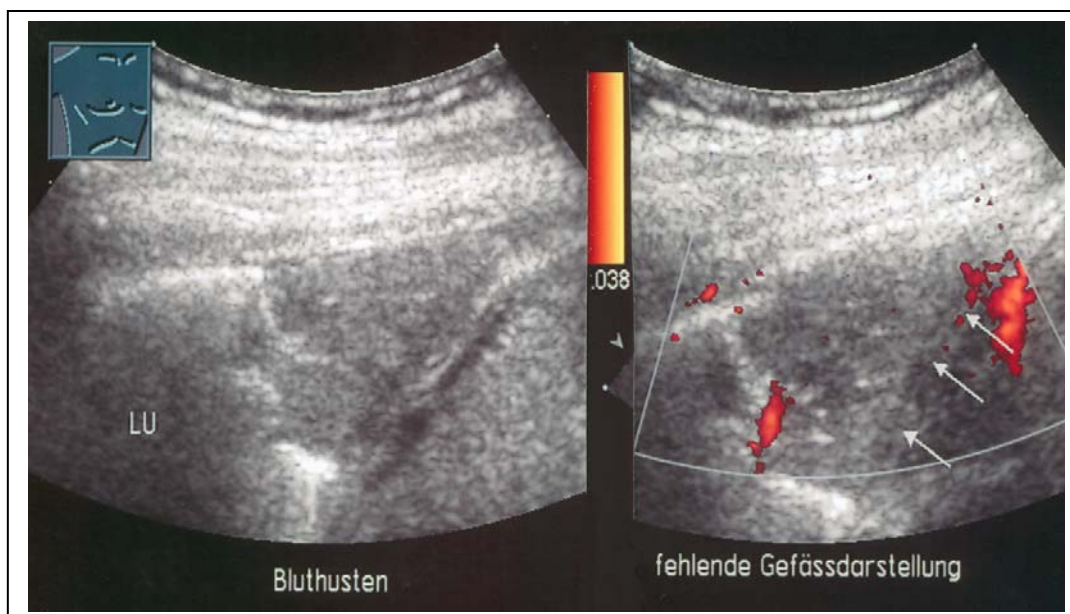


**Abbildung 9b:** Patient mit szintigraphisch „high probability scan“ für LE. Korrespondierend dazu der Befund in der Thoraxsonographie mit Darstellung einer „bandförmigen“ Läsion an der Pleura. Beide Befunde kombiniert bestätigen den Verdacht auf LE



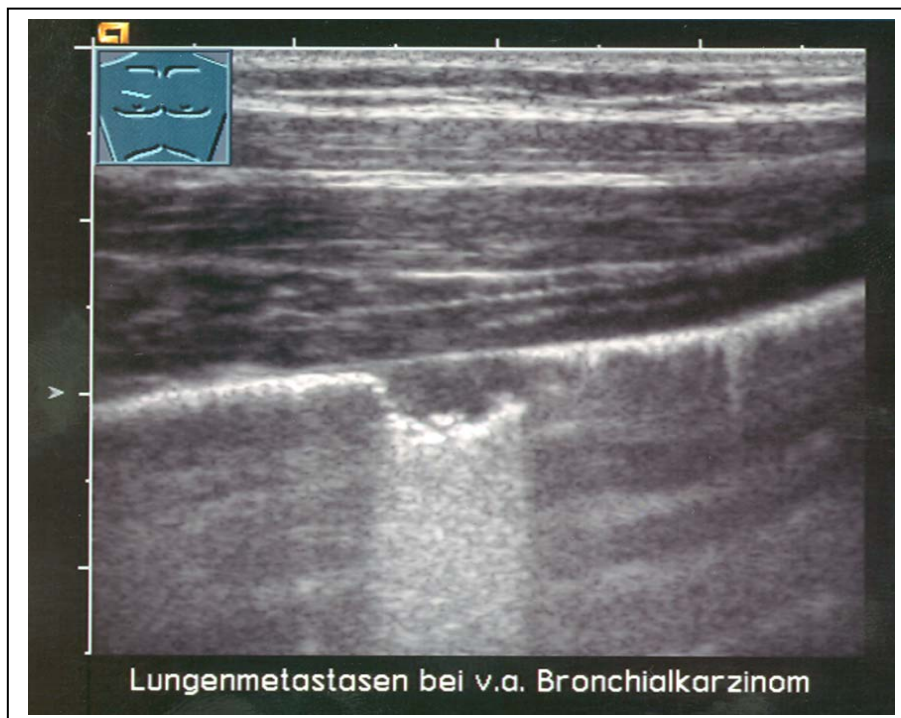
**Abbildung 9c:** Patient mit Protein C-Mangel 3 Wochen nach klinischen Verdacht auf stattgehabter LE mit sonographischen bandförmigen Defekt der Pleura mit Pleuraerguß als liquide echofreie Formation. Der PE wird als „Schallfenster“ ausgenutzt

### 8.3 keilförmige/großflächige Konsolidierung

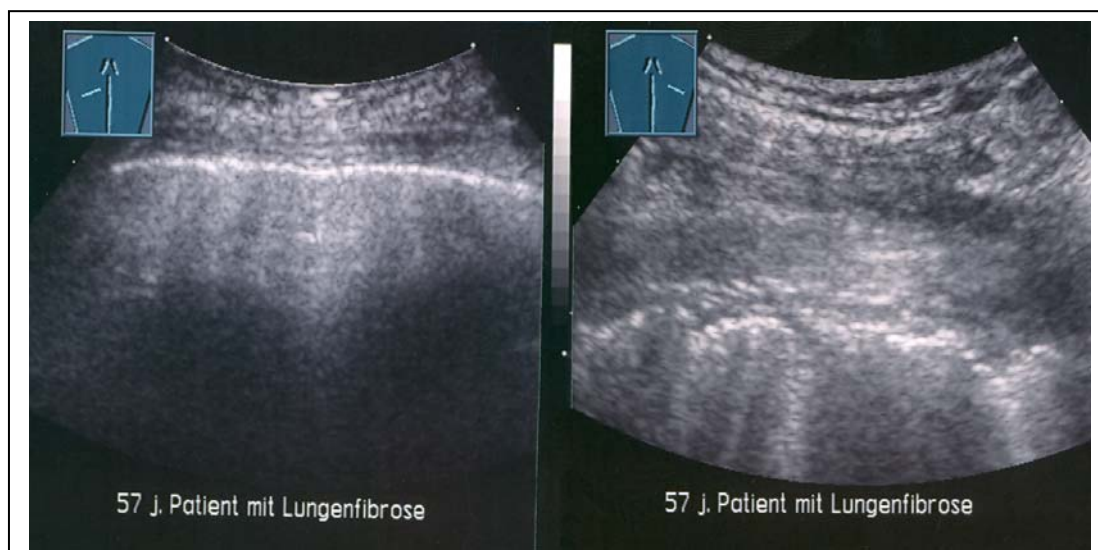


**Abbildung 10b:** Linkes Bild: Patient mit Bluthusten und keilförmigen Defekt im B-Bild- Sonogramm. Rechtes Bild: „Gefäßabbruch“ und fehlender Nachweis gefäßbedingter Strömungsphänomene im Farb- Doppler-Sonogramm

#### 8.4 Differentialdiagnosen lokale/bandförmige Konsolidierung

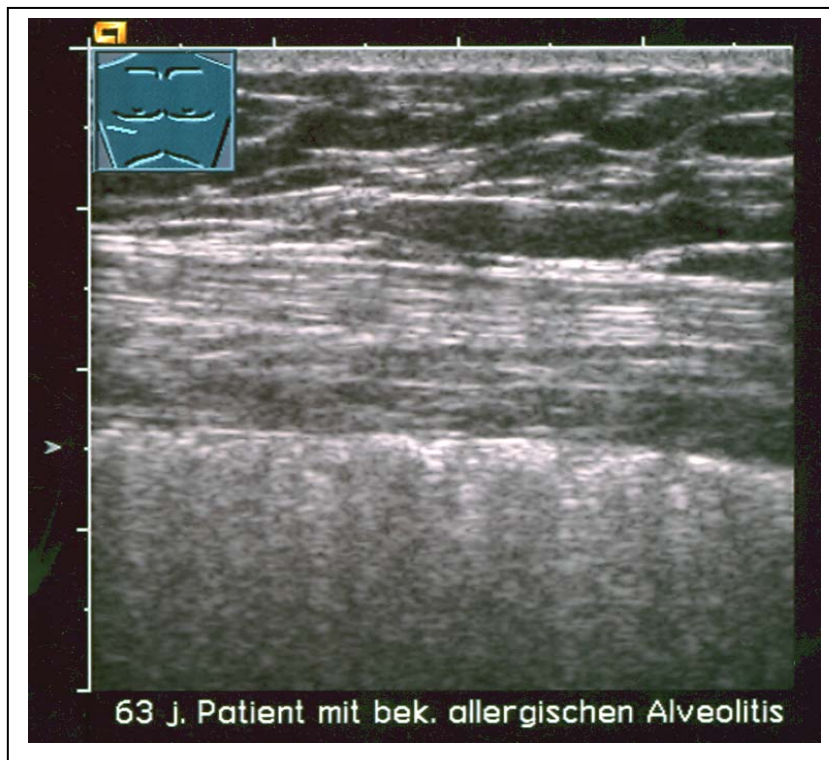


**Abbildung 12b:** Patient mit lokaler homogen echoarmer, direkt an der Pleura liegender RF, sonomorphologisch am ehesten einer Metastase bei Verdacht auf Bronchialkarzinom entsprechend.



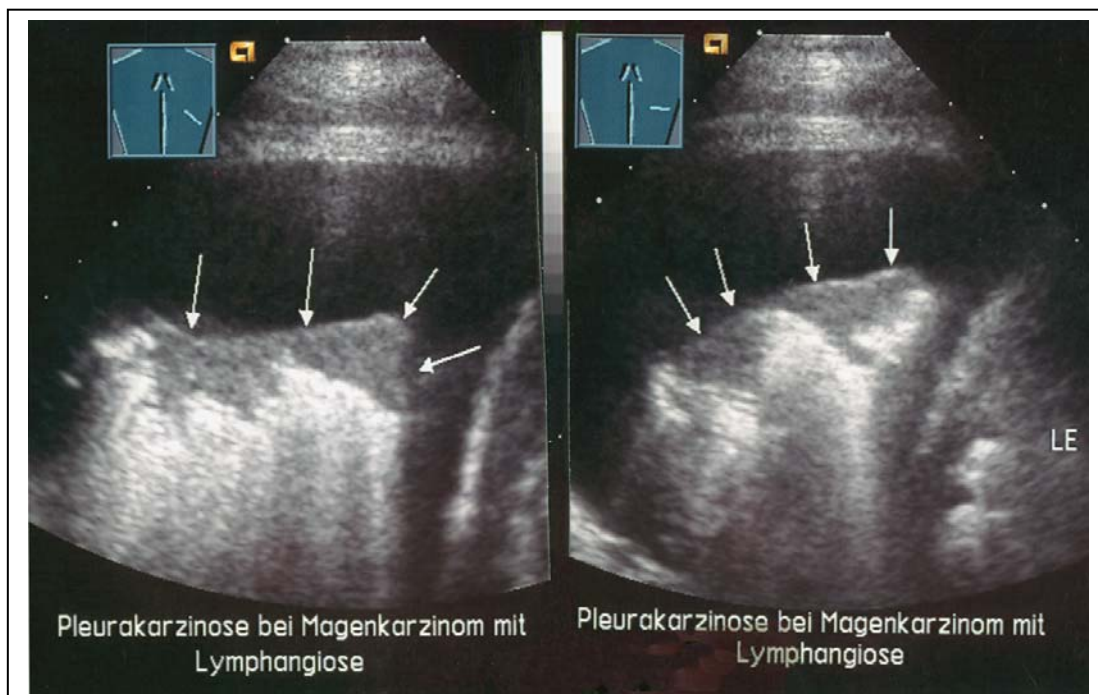
**Abbildung 12c:** bandförmige irreguläre Eintrittsechos bei einem 57-jährigen Patienten mit bekannter Lungenfibrose





**Abbildung 12d:** 63 Jahre alter Patient mit bekannter allergischer Alveolitis. Sonomorphologisch stellt sich das „Pleurale Reflexband“ über weite Strecken unterbrochen dar

## 8.5 Differentialdiagnosen keilförmige/großflächige Konsolidierung



**Abbildung 13c:** Patient mit Pleurakarzinose bei Magenkarzinom. Sehr großer Pleuraerguß im Gegensatz zu einem Erguß bei LE

## 9 Literaturverzeichnis

1. **Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J., Hosmer D.W., Patwardhan N.A., Jovanovic B., Forcier A., Dalen J.E.**  
A population- based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study  
Archives of Internal Medicine 151 (5): 933-938 (1991)
2. **Alpert J.S., Smith R., Carlson J., Ockene I.S., Dexter L., Dalen J.E.**  
Mortality in patients treated for pulmonary embolism  
Jama 236 (13):1477-1480 (1976)
3. **AWMF- Leitlinien**  
DGA- Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie  
VASA 31: Supplement 60 (2002)
4. **Böcker W., Denk H., Heitz U.**  
In Pathologie; Lungenembolie 579- 581  
Urban und Fischer Verlag, Stuttgart (2000)
5. **Buddee F.W., Johnson D.C., Jellins J.**  
Experimental and clinical experiences in the use of ultrasound for the early detection of pulmonary emboly: a preliminary report  
Medical Journal of Australia 1 (6): 295-297 (1969)
6. **Böttiger B.W., Bach A. , Böhler H., Martin E.**  
Die akute Thromboembolie der Lunge  
Anästhesist 42, 55-73 (1993)
7. **Carson J.L., Kelley M.A., Duff A., Weg J.G., Fulkerson W.J., Palevsky M.D., Schwartz S., Thompson T., Popovich J., Hobbins T.E., Spera M., Alavi A., Terrin M.L.**  
The clinical course of pulmonary embolism: One year follow-up of PIOPED patients  
New England Journal of Medicine 326: 1240-1245 (1992)



8. **Carson J.L., Terrin M.L., Duff A., Kelley M.A.**  
Pulmonary embolism and mortality in patients with COPD  
Chest 110: 1212-1219 (1996)
9. **Clemens J.A.**  
Surfactant in pulmonary disease  
New England Journal of Medicine 272: 1336-1337 (1977)
10. **Dalen J.E., Alpert J.S.**  
Natural history of pulmonary embolism  
Progress in Cardiovascular Diseases 17 (4): 259-270 (1975)
11. **Dalen J.E., Haffajee C.L., Alpert J.S.**  
Pulmonary embolism, pulmonary hemorrhage and pulmonary infarction  
New England Journal of Medicine 296 (25): 1431-1435 (1977)
12. **Dalen J.E.**  
Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Treatment and prevention  
Chest 122 (5): 1801-1817 (2002)
13. **Decrinis M.**  
Lungenembolie- nach wie vor eine Herausforderung  
Notfallmedizin 19: 452-457 (1993)
14. **Deitcher S.R.**  
In Harrison: Internal medicine; Antiplatelet, Antikoagulant and fibrinolytic therapy: 687-693  
Mc Graw-Hill-Verlag (2005)
15. **Di Ricco G., Melillo E., Rindi M., Marini C., Vigotti M., Giuntini C.**  
Short term prognosis of pulmonary embolism  
Emodinamica: Organo Ufficiale della Societa Italiana di Cardiologia Invasiva  
18(7): 578-84 (1988)
16. **Dietrich C.F., Braden B., Wagner T.O.F.**  
Thorax- und Lungensonographie  
Deutsches Ärzteblatt Heft 3: 88-95 (2001)

- 17. Douketis J.D., Kearon C., Bates S., Duku E.K., Ginsberg J.S.**  
Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism  
JAMA 276 (6): 458-462 (1998)
- 18. Drucker E.A., Rivitz s.M., Shepard J.A., Boisselle P.M., Trotman-Dickenson B., Welch T.J., Maus T.P., Miller S.W., Kaufman J.A., Waltman A.C., McLoud T.C., Athanasoulis C.A.**  
Acute pulmonary embolism: Assessment of the helical CT for diagnosis  
Radiology 209 (1): 235-241 (1998)
- 19. Egermayer P.**  
Silent pulmonary embolism  
Archives of Internal Medicine 160: 2218 (2000)
- 20. Enden T., Klow N.-E.**  
CT pulmonary angiography and suspected acute pulmonary embolism  
Acta Radiologica 44: 310-315 (2003)
- 21. EUROASPIRE II Study Group**  
Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries  
European Heart Journal 22: 554-572 (2001)
- 22. Fedullo P.F., Tapson V.F.**  
Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism  
The New England Journal of Medicine 349: 1247-1256 (2003)
- 23. Garg K., Macey L.**  
Helical CT scanning in the diagnosis of pulmonary embolism  
Respiration 70: 231-237 (2003)
- 24. Gehmacher O.**  
Ist eine Pleuritis sonographisch darstellbar?  
Ultraschall in der Medizin 18: 214-219 (1997)

- 25. Goldhaber Z.S.**  
Pulmonary embolism  
New England Journal of Medicine 339: 93-104 (1998)
- 26. Goldhaber Z.S., Visani L., De Rosa M.**  
Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)  
Lancet 353 (9162): 1386-1389 (1999)
- 27. Goldhaber S.Z.**  
In Harrison: Innere Medizin; Lungenembolie: 1732-1736  
Mc Graw-Hill-Verlag (1999)
- 28. Görg C.**  
In Sonographie für Chirurgen; Pleura und Lunge: 173-190  
Thieme Verlag Stuttgart New York (2001)
- 29. Görg C.**  
In G. Schmidt: Sonographische Differentialdiagnose  
Lunge, 16: 489-507  
Thieme Verlag Stuttgart New York (2001)
- 30. Görg C.**  
Focal Lesions in the Opacified Lung: A Sonographic Pictorial Essay  
Ultraschall in der Medizin 24: 123-128 (2003)
- 31. Görg C., Bert, T.**  
Transcutaneous Colour Doppler Sonography of Lung Consolidations: Review and Pictorial Essay  
Ultraschall in der Medizin 25: 285-291 (2004)
- 32. Görg C., Seifart U., Görg K. Zugmaier G.**  
Colour Doppler mapping of pulmonary lesions: Evidence of dual arterial supply by spectralanalysis  
Journal of Ultrasound in Medicine 22: 1033-1039 (2003)

- 33. Görg C., Bert T., Görg K., Heinzel- Gutenbrunner M.**  
Colour Doppler ultrasound mapping of chest wall lesions  
The British Journal of Radiology 78: 1-6 (2005)
- 34. Grosser K.D., Knoch K.**  
Thromboembolie der Lunge  
Intensivmedizin 21: 138-144 (1984)
- 35. Hackl H.**  
On the reasons for lung infarcts  
Medizinische Monatsschrift 21 (1): 30-33 (1967)
- 36. Harenberg J., Fenyvesi T.**  
Heparine, Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren  
Hämostaseologie 4: 261-278 (2004)
- 37. Hartung W.**  
In Remmele W. (Hrsg.), ed.: Pathologie; Embolie und Infarkt: 1770-772  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg (1984)
- 38. Heath D., Smith P.**  
Pulmonary embolic disease  
In Thurlbeck WM, ed.: Pathology of the lung: 740-743  
Thieme Verlag Stuttgart New York (1988)
- 39. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr, D.N., Petterson T.M., Lohse C.M., O'Fallon W.M., Melton L.J.**  
The epidemiology of venous thromboembolism in the community  
Thrombosis and Hämostasis 86 (1): 452-463 (2001)
- 40. Heit J.A.**  
Venous thromboembolism epidemiology: Implications for prevention and management  
Seminars in Thrombosis and Hämostasis 28: 3-14 (2002)

- 41. Hermann R.E., Davis J.H., Holden W.J.**  
Pulmonary embolism: a clinical and pathological study with emphasis on the effect of prophylactic therapy with anticoagulants  
American Journal of Surgery 102: 19-29 (1961)
- 42. Herold C.J.**  
Spiral computed tomography of pulmonary embolism  
European Respiratory Journal Supplement 35: 13-21 (2002)
- 43. Horlander K.T., Mannino D.M., Leeper K.V.**  
Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1989 an analysis using multiple-cause mortality data  
Archives of Internal Medicine 163 (14): 1711-1717 (2001)
- 44. Huisman M.V., Büller H.R., Cate J., van Royen E.A., Vreeken J., Kersten M.-J., Bakx R.**  
Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis  
Chest 95: 498-502 (1989)
- 45. Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J., Jay R.M., Dodd P.E., Ockelford P.A., Coates G., Gill G.J., Turpie A.G., Doyle D.J., Buller H.R., Raskob G.E.**  
Pulmonary angiography, ventilation lung scanning and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan  
Annals of Internal Medicine 98 (6): 898-899 (1998)
- 46. Hvitfeldt Poulsen S., Noer I., Möller J.E., Knudsen T.E., Lundbye J.**  
Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients  
Journal of Internal Medicine 250: 137-143 (2001)
- 47. James F.M., Meaney M.D., Weg J.G., Chenevert T.L., Stafford-Johnson D., Hamilton B., Prince M.R.**  
Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography  
New England Journal of Medicine 336: 1422-1427 (2004)

48. **Janata K., Holzer M., Domanovits H., Mullner M., Bankier A., Kurtara Bankl H.C., Laggner A.N.**  
Mortality of patients with pulmonary embolism  
Wiener Klinische Wochenschrift 114: 766-772 (2002)
49. **Joyner C.R., Miller L.D., Dudrick S.J., Eskin D.J., Knight D.H.**  
Reflected ultrasound in the detection of pulmonary embolism  
Annals of Surgery 79: 262-277 (1966)
50. **Kanne J.P., Lalani T.A.**  
Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism  
Circulation 30; 109: 115-121 (2004)
51. **Kemkes-Mathes B., Barthels M.**  
Orale Antikoagulantien vom Cumarintyp  
Hämostaseologie 24: 279-285 (2004)
52. **Kohzaki S., Tsurusaki K., Uetani M., Nakanishi K., Hayashi K.**  
The aurora sign: an ultrasonic sign suggesting parenchymal lung disease  
British Journal of Radiology 76: 437-443 (2003)
53. **Konstantinides S., Geibel A., Kasper W.**  
Clinical course and prognosis of acute pulmonary embolism  
Intensivmedizin und Notfallmedizin 37; Supplement 1, I/39-I/44 (2000)
54. **Krejci C.S., Trent E.J., Dubinsky T.**  
Thoracic Sonography  
Respiratory Care 46: 932-939 (2001)
55. **Kriemer Nielsen H., Husted E.S., Krusell L.R., Fasting H., Charles P., Hansen H.H.**  
Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation  
Journal of Internal Medicine 235: 457-461 (1994)

- 56. Kroschel U., Seitz K., Reuß J., Rettenmaier G.**  
Sonographic detection of pulmonary embolism – results of a prospective study  
Ultraschall in der Medizin 12 (6): 263-268 (1991)
- 57. Kroegel, C., Reißig, A., Hengst U.**  
Diagnostik parenchymatöser Lungenerkrankungen. Möglichkeiten und Grenzen  
der transthorakalen Sonographie  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 124: 765-772 (1999)
- 58. Kroegel, C., Reißig, A.**  
Transthoracic sonography. Principles and application.  
An introduction and practical guide with CD-Rom  
Thieme Verlag Stuttgart New York: (2000)
- 59. Kroegel, C., Reißig, A.**  
Principle mechanism underlying venous thromboembolism: Epidemiology,  
risk factors, pathophysiology and pathogenesis  
Respiration 70: 7-30 (2003)
- 60. Kroegel, C.**  
Advances in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. Pulmonary  
embolism- how can you mend a broken clot?  
Respiration 70: 4-6 (2003)
- 61. Könn G., Schejbal, E.**  
Morphologie und formale Genese der Lungenthromboembolie  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 84: 269-276  
(1978)
- 62. Lapp H.**  
Constrictive arteries of the lungs and anastomoses between a. bronchialis and  
a. pulmonalis; their importance, especially for the formation of hemorrhage  
infarctions  
Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 62 (5): 537-560 (1951)

63. **Lechleitner P., Raneburger W., Gamper G., Riedl B., Benedikt E., Theurl A.**  
Lung sonographic findings in patients with suspected pulmonary embolism  
Ultraschall in der Medizin 19:78-82 (1998)
  
64. **Lechleitner P., Riedl B., Raneburger W., Gamper G., Theurl A., Lederer A.**  
Chest sonography in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison with  
MRI angiography and ventilation perfusion scintigraphy  
Ultraschall in der Medizin 23: 373-378 (2002)
  
65. **Lewczuk J., Piszko P., Jagas J., Porada A., Wojciak S., Sobkowicz B.,  
Wrabec K.**  
Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary  
embolism  
Chest 119: 818-823 (2001)
  
66. **Kruip M.J.H., Leclercq M.G.L., van der Heul C., Prins M.H., Büller H.R.**  
Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome  
studies. A systematic review  
Annals of Internal Medicine 138: 941-951 (2003)
  
67. **Mac Donald S.L., Mayo J.R.**  
Computed tomography of acute pulmonary embolism  
Seminars in Ultrasound, CT and MRI 24: 217-231 (2003)
  
68. **Mathis G., Metzler J., Feuerstein M., Fussenegger D., Sutterlütti G.**  
Lung infarcts detectable with ultrasonography  
Ultraschall in der Medizin 11(6): 281-283 (1990)
  
69. **Mathis G., Sutterlütti G.**  
Ultrasound guided fine needle biopsy of peripheral pulmonary masses  
Der Radiologe 30: 214-216 (1990)
  
70. **Mathis G., Metzler J., Fussenegger D., Sutterlütti G.**  
In Gebhardt (ed.): Ultraschalldiagnostik; Zur Sonomorphologie des  
Lungeninfarkts: 388-91  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg (1990)



- 71. Mathis G., Dirschmid K.**  
Pulmonary infarction: sonographic appearance with pathologic correlation  
European Journal of Radiology 17: 170-174 (1993)
- 72. Mathis G., Metzler J., Fussenegger D., Sutterlütli G., Feuerstein M., Fritzsche H.**  
Sonographic observation of pulmonary infarction and early infarctions by pulmonary embolism  
European Heart Journal 14: 804-808 (1993)
- 73. Mathis G.**  
Thoraxsonography – Part I: Chest wall and pleura  
Ultrasound in Medicine and Biology 23 (8): 1131-1139 (1997a)
- 74. Mathis G.**  
Thoraxsonography – Part II: Peripheral pulmonary consolidation  
Ultrasound in Medicine and Biology 23 (8): 1141-1153 (1997b)
- 75. Mathis G.**  
Transthorakale Sonographie in der Diagnostik der Lungenembolie  
Acta Medica Austriaca 26: 52-56 (1999)
- 76. Mathis G., Bitschnau R., Gehmacher O., Scheier M., Kopf A., Schwärzler B., Amann T., Doring W., Hergan K.**  
Chest ultrasound in diagnosis of pulmonary embolism in comparison to helical CT  
Ultraschall in der Medizin 20: 54-59 (1999)
- 77. Mathis G.**  
In: Bildatlas der Lungen- und Pleurasonographie; Vaskuläre Lungenkonsolidierungen: Lungenembolie und Lungeninfarkt: 57-71  
Springer Verlag, Berlin Heidelberg (2001)
- 78. Meaney J.F.M., Weg J.G., Chenevert T.L., Stafford-Johnson D., Hamilton B.H., Prince M.**  
Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography  
The New England Journal of Medicine 336: 1422-1427 (1997))

79. **Meignan M., Rosso J. Gauthier H., Brunengo F., Claudel S., Sagnard L., d'Azemar D., Simonneau G., Charbonnier B.**  
Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis  
Archives of Internal Medicine 160: 159-164 (2000)
80. **Miller L.D., Joyner C.R., Dudrick S.J., Eskin D.J.**  
Clinical use of ultrasound in the early diagnosis of pulmonary embolism  
Annals of Surgery 381-393 (1967)
81. **Morpurgo M., Schmid C.**  
The spectrum of pulmonary embolism. Clinicopathologic correlations  
Chest 107: 18-20 (1995)
82. **Morpurgo M.**  
Do we really need an algorithm for the diagnostic work- up of a patient with suspected pulmonary embolism?  
Cardiologia 37: 683-684 (1992)
83. **Moser, K.M. Fedullo P.F., Littejohn J.K., Crawford R.**  
Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis  
Jama 271: 223-225 (1994)
84. **Moser K.M.**  
In Harrison; Innere Medizin: Lungenembolien 226: 1428-1435  
Mc Graw-Hill-Verlag (1996)
85. **Olin J.W.**  
Pulmonary Embolism  
Reviews in Cardiovascular Medicine 3: 68-75 (2002)

86. **Oudkerk M., van Beek E.J., Wielopolski P., van Ooijen P.M., Brouwers- Kuyper E.M., Bongaerts A.H., Berghout A.**  
Comparison of contrast- enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study  
Lancet 359: 1643-1647 (2002)
  
87. **Pesavento R., Luisiani L., Visona A., Bonanome A., Zanco P., Perissinotti Pagnan A.**  
Prevalence of silent pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the legs  
Minerva Cardioangiologica 45: 369-375 (1997)
  
88. **PIOPED Investigators**  
Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism  
Jama 263: 2753-2759 (1990)
  
89. **Reinartz, P., Nowak B., Weiss C., Buell U.**  
Acute pulmonary embolism:  
Thin-collimation Spiral-CT versus planar ventilation-perfusion scintigraphy  
Radiology 232: 621-622 (2004)
  
90. **Reinartz, P., Wildberger J.E., Schaefer W., Nowak B., Mahnken A.H., Buell U.**  
Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT  
Nuclear medicine 45: 1501-1508 (2004)
  
91. **Reißig A., Heyne J.-P., Kroegel C.**  
Diagnosis of pulmonary embolism by transthoracic sonography.  
Sonomorphologic Characterization of pulmonary lesions and comparison with spiral computed tomography  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 125:1487-1491 (2000)
  
92. **Reißig A., Heyne J.-P., Kroegel C.**  
Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism. Sonomorphologic characterisation and comparison with Spiral-CT scanning  
Chest 120: 1977-1983 (2001)

- 93. Reißig A., Heyne J.-P., Kroegel C.**  
Ancillary lung parenchymal findings at spiral CT scanning in pulmonary embolism. Relationship to chest sonography  
European Journal of Radiology 49: 250-257 (2004)
- 94. Remy- Jardin M., Remy J., Deschildre F., Artaud D., Beregi J.P., Hossein-Foucher C., Marchandise X., Duhamel A.**  
Diagnosis of pulmonary embolism with spiral CT: Comparison with pulmonary angiography and scintigraphy  
Radiology 200: 699-706 (1996)
- 95. Reuß J.**  
Sonographic imaging of the pleura: nearly 30 years experience  
European Journal of Ultrasound 3: 125-139 (1996)
- 96. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H., Juhlin-Dannfeldt A., Jorfeldt L.**  
Pulmonary embolism: One year follow up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis  
Circulation 99: 1325-1330 (1998)
- 97. Riede U.-N., Schaefer H.-E.**  
In Allgemeine und Spezielle Pathologie; Lokalisierte Kreislaufstörungen: 418-423  
Thieme Verlag Stuttgart New York (1993)
- 98. Roberts H.C., Kauczor H.-U., Pitton M.B., Schweden F., Thelen M.**  
Der Algorithmus der bildgebenden Diagnostik der Lungenembolie – Zeit für eine neue Definition?  
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen 166,6: 463- 474 (1997)
- 99. Ryu J.H., Olson E.J., Pellikka P.A.**  
Clinical recognition of pulmonary embolism: problem of unrecognized and asymptomatic cases  
Mayo Clinic Proceedings 73: 873-879 (1998)

- 100. Schoepf U.J., Kessler M.A., Rieger C., Böhme E., Schaller S., Ohnesorge B.M., Niethammer M., Becker C.R., Reiser M.F.**  
Diagnostik der Lungenembolie mit der Mehrschicht-Spiral-CT  
Der Radiologe 41: 248-255 (2001)
- 101. Schoepf U.J., Castello P.**  
CT Angiography for diagnosis of pulmonary embolism: State of the art  
Radiology 230: 329-337 (2004)
- 102. Schümchen C.**  
Szintigraphische Diagnostik der akuten Lungenembolie – aktueller Stand  
Der Nuklearmediziner 21: 31-45 (1998)
- 103. Schwark W.B., Görg C.**  
In Braun B, Günter RW, Schwark WB, (Hrsg): Ultraschalldiagnostik- Lehrbuch und Atlas; Pleura und Lunge: 1-43  
Ecomed, Landsberg, 12. Ergänzungslieferung (1993)
- 104. Simonneau G., Sors H. Charbonnier B.**  
A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism: The Thesee Study Group; Tinzaparine ou Heparine Standard- Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire.  
New England Journal of Medicine 337: 663-669 (1997)
- 105. Stein P.D. Relyea B., Gottschalk A.**  
Evaluation of individual criteria for low probability interpretation of ventilation-perfusion lung scans  
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 37: 577-581 (1996)
- 106. Stein P.D.**  
Silent pulmonary embolism  
Archives of Internal Medicine 160: 145-146 (2000)
- 107. Tapson V.F., Witty L.A.**  
Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies  
Clinics in Chest Medicine 16: 329-340 (1995)

- 108. Tebbe U., Neuhaus K.-L.**  
Diagnostische und therapeutische Strategien bei der akuten  
Lungenarterienembolie  
Medizinische Klinik 82: 105-109 (1987)
- 109. The Columbus Investigators:**  
Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous  
thromboembolism  
New England Journal of Medicine 337: 657-662 (1997)
- 110. Uehlinger E.**  
Pathologic anatomy of the hemorrhagic lung infarction  
Beiträge zur Klinik und Erforschung der Tuberkulose und der  
Lungenkrankheiten 137 (4): 245-272
- 111. Qanadi S.D., Hajjam M.E., Mesurolle B., Barre O., Bruckert F., Joseph T.,  
Mignon F., Vieillard- Baron A., Dubourg O., Lacombe P.**  
Pulmonary embolism detection: Prospective evaluation of dual- section helical  
CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients  
Radiology 217 (2): 447-455 (2000)
- 112. Van Beek E.J.R., Tiel- van Buul M., Buller H.R., van Royen E.A.,  
ten Cate J.W.**  
The value of lung scintigraphy in the diagnosis of pulmonary embolism  
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 20 (2): 173-181  
(1993)
- 113. Van Beek E.J.R., Kuijer P.M., Buller H.R., Brandjes D.P., Bossuyt P.M.,  
ten Cate J.W.**  
The clinical course of patients with suspected pulmonary embolism  
Archives of Internal Medicine 157 (22): 2593- 2598 (1997)
- 114. Van Rossum A.B., Pattynama P.M., Mallens W.M., Hermans J.,  
Heijerman H.G.**  
Can helical CT replace scintigraphy in the diagnostic process in suspected  
pulmonary embolism? A retrospective cohort study focussing on total diagnostic  
yield  
European Journal of Radiology 8: 90-96 (1998)

- 115. Van Strijen M.J., de Monye W., Kieft G.J., Pattynama P.M., Prins M.H., Huismann M.V.**  
Accuracy of single-detector spiral CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective multicenter cohort study of consecutive patients with abnormal perfusion scintigraphy  
Thrombosis and Haemostasis 3: 17-25 (2005)
- 116. Woitas R.P., Wilhelm K., Hortling N.**  
Diagnostik der akuten Lungenembolie  
Deutsche Medizinische Wochenschrift 123: 225- 228 (1998)
- 117. Yuan A., Yang P.C., Lee L., Wu H.D., Kuo S.H., Luh K.T., Chen W.J., Lin F.Y.**  
Reactive pulmonary artery vasoconstriction in pulmonary consolidation evaluated by colour Doppler ultrasonography  
Ultrasound in Medicine and Biology 26 (1):49-56 (2000)

## 10 Verzeichnis der Akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg:

Prof. Aumüller, Prof. Basler, Prof. Baum, Prof. Bertalanffy, Prof. Bien, Prof. Czubayko, Prof. Gotzen, Prof. Griss, Prof. Grzeschik, Prof. Happle, Prof. Hasilik, Prof. Heeg, Prof. Klenk, Prof. Klose, Prof. Krieg, Prof. Kroll, Prof. Lange, Prof. Maisch, Prof. Men-  
nel, Prof. Moll, Prof. Moosdorf, Prof. Müller, Prof. Neubauer, Prof. Oertel, Prof. Rem-  
schmidt, Prof. Renz, Prof. Schulz, Prof. Seybert, Prof. Werner, Prof. Wulf

In Gießen:

Prof. Rau



## **11 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. C. Görg. Sein Engagement in die Studie und die mir stets geltende Unterstützung waren vorbildlich und trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium der Humanmedizin erst ermöglichten und mich in jeder Zeit unterstützten.

Ich danke Herrn T. Görg, als Mitarbeiter der Biomathematik und meinem Freund C. Wiegand in Marburg für die entgegengebrachte freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.